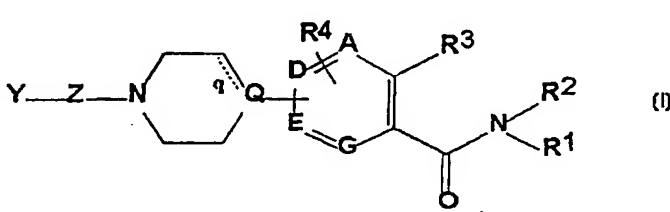
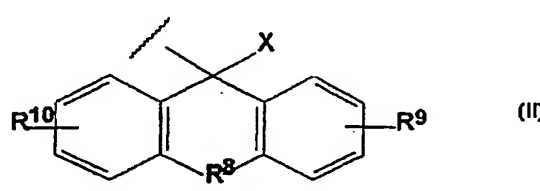
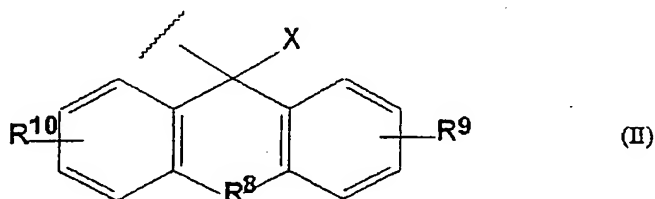
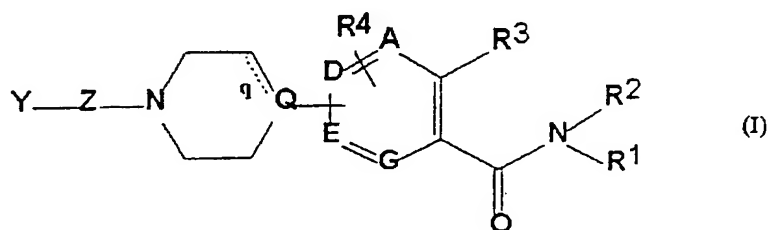


<p>(51) 国際特許分類7 C07D 209/46, 213/81, 213/82, 217/22, 237/30, 295/14, 307/22, 311/84, 333/20, 335/14, 401/06, 401/12, 405/06, 405/12, 405/14, 409/12, A61K 31/495, 31/496, 31/502, A61P 43/00, 3/06, 9/10</p>	A1	<p>(11) 国際公開番号 WO00/61556</p> <p>(43) 国際公開日 2000年10月19日(19.10.00)</p>								
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP00/02329</p> <p>(22) 国際出願日 2000年4月10日(10.04.00)</p> <p>(30) 優先権データ</p> <table border="0"> <tr> <td>特願平11/102559</td> <td>1999年4月9日(09.04.99)</td> <td>JP</td> </tr> <tr> <td>特願平11/118490</td> <td>1999年4月26日(26.04.99)</td> <td>JP</td> </tr> <tr> <td>特願平11/119043</td> <td>1999年4月27日(27.04.99)</td> <td>JP</td> </tr> </table> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 明治製菓株式会社 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.)[JP/JP] 〒104-8002 東京都中央区京橋二丁目4番16号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)</p> <p>大倉直人(OHKURA, Naoto)[JP/JP] 平岩由紀子(HIRAIWA, Yukiko)[JP/JP] 松島哲弥(MATSUSHIMA, Tetsuya)[JP/JP] 佐々木和恵(SASAKI, Kazue)[JP/JP] 山本健博(YAMAMOTO, Takehiro)[JP/JP] 塩谷正治(SHIOTANI, Masaharu)[JP/JP] 鈴木重輝(SUZUKI, Shigeki)[JP/JP] 中谷優子(NAKATANI, Yuuko)[JP/JP] 黒田千津子(KURODA, Chizuko)[JP/JP]</p>	特願平11/102559	1999年4月9日(09.04.99)	JP	特願平11/118490	1999年4月26日(26.04.99)	JP	特願平11/119043	1999年4月27日(27.04.99)	JP	<p>長沢美恵子(NAGASAWA, Mieko)[JP/JP] 片野清昭(KATANO, Kiyooki)[JP/JP] 〒222-8567 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内 Kanagawa, (JP)</p> <p>(74) 代理人 佐藤一雄, 外(SATO, Kazuo et al.) 〒100-0005 東京都千代田区丸の内三丁目2番3号 富士ビル323号 協和特許法律事務所 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
特願平11/102559	1999年4月9日(09.04.99)	JP								
特願平11/118490	1999年4月26日(26.04.99)	JP								
特願平11/119043	1999年4月27日(27.04.99)	JP								
<p>(54) Title: NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND BENAMIDE COMPOUNDS AND DRUGS CONTAINING THE SAME</p>										
<p>(54) 発明の名称 含窒素複素環化合物並びにベンズアミド化合物およびそれを含んでなる医薬</p>										
<div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(II)</p> </div>										
<p>(57) Abstract</p> <p>Compounds useful in treating and preventing hyperlipemia and arteriosclerotic diseases which have an effect of inhibiting the biosynthesis of triglycerides in the liver and an effect of inhibiting the secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins from the liver (the latter effect being particularly excellent), without showing the side effect of fat accumulation in the liver. In general formula (I), R¹ and R² represent each alkyl, alkoxy, etc.; R³ and R⁴ represent each hydrogen, alkyl, etc.; or R² and R³ may be bonded to each other to form -(CH₂)_n-, -N=CH-, etc.; A, D, E and G represent each C, or one of A, D, E and G represents N and the remainders represent C; Q represents N or C; Y represents a group represented by general formula (II) (wherein X represents hydrogen, -C(=O)N(R⁵)R⁶, etc; R⁸ represents nil or a bond, O, etc.; and R⁹ and R¹⁰ represent each hydrogen, alkyl, etc.); and Z represents -(CH₂)_n-, etc.</p>										

(57)要約

肝臓におけるトリグリセリド生合成阻害作用と共に肝臓からのアポリポロタンパク質分泌阻害作用を有し、特にアポリポロタンパク質分泌阻害作用が優れており、肝臓内の脂肪蓄積の副作用が無く、有用な高脂血症及び動脈硬化性疾患の治療および予防に有用な化合物が開示されている。式中、 R^1 および R^2 はアルキル基、アルコキシ基等を、 R^3 および R^4 は、水素原子、アルキル基等、または、 R^2 および R^3 とは互いに結合して、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-N=CH-$ 等を形成してもよく、A、D、E、およびGは、全てCを表すか、またはいずれかひとつがNを表し他の3つはCを表し、Qは、NまたはCを表し、Yは下記の式(II)で表される基(式中、Xは水素原子、 $-C(=O)N(R^5)R^6$ 等を、 R^5 は存在しないか、または、結合、O等を R^5 および R^6 は、水素原子、アルキル基等を表す。)Zは $-(CH_2)_n-$ 等を表す。



PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	CR	クリシヤ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサウ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TZ	タンザニア
CC	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	MZ	モザンビーク	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

明 細 書

含窒素複素環化合物並びにベンズアミド化合物
およびそれを含んでなる医薬

[発明の背景]

発明の分野

本発明は、トリグリセリド生合成阻害作用およびアポリポrotein B含有リポタンパク質の分泌阻害作用を有する新規化合物、およびその化合物を有効成分として含んでなる医薬、とりわけ高脂血症の予防または治療薬に関する。

背景技術

食生活の変化、高齢者人口の増加に伴い、動脈硬化性疾患が増加している。その疾患群の主要な危険因子の一つとして、血清脂質であるコレステロール、トリグリセリドの異常な増加（高脂血症）が挙げられる。例えば、心筋梗塞患者における家族性複合高脂血症（FCHL）の占める割合は、約30%と他の基礎疾患に比べ高頻度であり、虚血性心疾患の発症の危険が高い基礎疾患であることが知られている（Lipid, 2, 373頁, 1991.）。

また、肥満や糖尿病に高頻度に合併する高脂血症についても動脈硬化の危険因子として認識されている（Diabetes, 37, 1595頁, 1988. およびInt. J. Obesity, 15, 1頁, 1991.）。

さらに、高脂血症の中でも高トリグリセリド血症に伴い膵炎等を併発することも知られている（Medical Practice, 12, 957頁, 1995.）。

従って、高脂血症を治療することは虚血性心疾患、脳血管疾患等の動脈硬化性疾患の予防および治療を行う上で重要である。さらに腎疾患を伴う高脂血症が、腎障害を進展させる可能性も指摘されており（Molecular Medicine, 31, 536頁, 1994.）、高脂血症治療の必要性が提唱されている。

高脂血症及び動脈硬化性疾患の治療または予防には、コレステロール生合成を

阻害する薬剤、特に3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-コエンザイムA還元酵素を阻害する薬剤としてスタチン系化合物（ロバスタチン等）や、トリグリセリドを低下させる薬剤としてフィブラート系化合物（ベザフィブラート等）が、臨床の場に医薬品として供されている。

さらに、近年、血清トリグリセリド値及び動脈硬化惹起性と考えられている血清アポリポプロテインB含有リポタンパク質を低下させることが上記疾患の予防、治療に有効であることが期待されている（*Arterioscler. Thromb.*, 12, 1284頁, 1992. および *Circulation*, 85, 37頁, 1992.）。その根拠の一つとして、血中にアポリポプロテインB含有リポタンパク質が検出されない無 β -リポプロテイン血症の患者では、動脈硬化が生じていないという点が挙げられる（*Clin. Chem.*, 34, B9-12, 1988.）。

このような作用を有する化合物としては、ピロールカルボン酸誘導体、スルホンアミド誘導体、フェニルピペラジン誘導体、ビフェニル-2-カルボン酸誘導体等が知られている。また、2位の窒素原子にのみ置換基を有するイソインドロン誘導体が知られている（EP 643057号, WO 96/26205号）。

一方、イソインドロンおよびイソキノロン骨格のベンゼン環上にピペラジンを有する化合物が知られている（WO 96/26187号）。しかしながらこれら化合物は、本発明の化合物とは2位窒素の置換基が異なり、またフィブリノーゲンリセプターアンタゴニストとしての作用を有することから、本発明とは思想を異にするものである。

本発明者らは、先に、WO 98/54135において、イソインドロンおよびイソキノロン骨格のベンゼン環上にピペラジンを有する化合物で、アポリポプロテインB含有リポタンパク質の分泌作用を阻害する化合物を開示した。

一方、ベンゼン環上にピペラジンを有し、窒素原子上に水素原子以外2つの置換基を有するベンズアミド化合物で、トリグリセリド生合成阻害作用、およびアポリポプロテインB含有リポタンパク質の分泌作用を阻害する化合物は知られていない。

また、ナフチリジノン骨格上にピペラジンを有する化合物もまた知られておら

ず、また、ピリジン骨格上にピペラジンを有し、さらにN, N-ジ置換カルバモイル基を有する化合物も知られてない。

さらに、ナフチリジノンおよびピリジン骨格上にピペラジンを有する化合物で、アポリポプロテインB含有リポタンパク質の分泌作用を阻害する化合物は知られていない。

高脂血症あるいは動脈硬化性疾患の予防または治療薬としては、血清トリグリセリド低下作用および新しい作用機序に基づく血中アポリポプロテインB含有リポタンパク質低下作用を有し、同時に無 β -リポプロテイン血症で見られるような肝臓内の脂肪蓄積が副作用として生じない薬剤の開発が望まれている (The Metabolic Basis of Inherited Disease Sixth Edition, 1139頁, 1989.)。

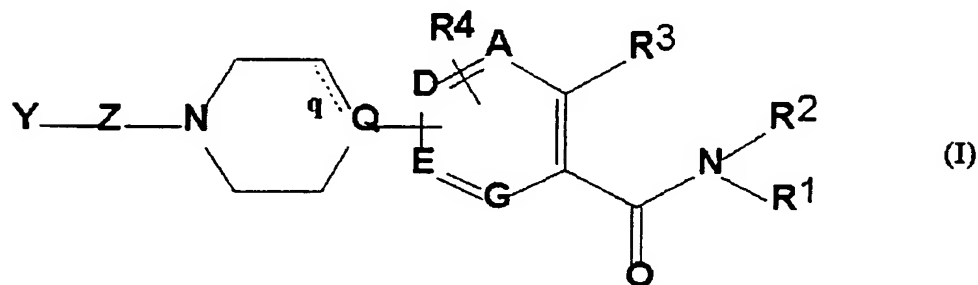
[発 明 の 概 要]

本発明者等は、本明細書において、イソインドロン、イソキノロンおよびキナゾリノン、フタラジノン、ナフチリジノン骨格等類似骨格のベンゼン環もしくはピリジン環上にピペラジン、ピペリジンを有する新規な含窒素複素環化合物、およびベンゼン環またはピリジン環上に、少なくとも2つの置換基を有し、それら置換基のうちひとつはピペラジンまたはピペリジンを介した置換基であって、さらにもうひとつの置換基は窒素上に水素原子以外2つの置換基を持つアミドであるベンズアミド化合物またはアミド置換ピリジン化合物を開示する。これらの化合物は、強い血中脂質低下作用、特に肝臓でのトリグリセリド生合成阻害作用、およびアポリポプロテインB含有リポタンパク質分泌阻害作用により、強力な血中トリグリセリド低下作用および血中アポリポプロテインB含有リポタンパク質低下作用を有し、高脂血症および動脈硬化性疾患の治療・予防薬として有用である。

よって、本発明は、肝臓におけるトリグリセリド生合成阻害作用と共に肝臓からのアポリポプロテインB含有リポタンパク質分泌阻害作用を有し、特にアポリポプロテインB含有リポタンパク質分泌阻害作用が優れており、肝臓内の脂肪蓄積の副作用が無く、有用な高脂血症及び動脈硬化性疾患の治療および予防に有用

な化合物の提供をその目的としている。

そして、本発明による化合物は、下記の一般式 (I) で表される化合物ならびにその薬理学的に許容し得る塩および溶媒和物である：



[式中、

R¹およびR²は、同一または異なって、
 置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルキル基、
 置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルコキシ基、
 置換されてもよい炭素数 3 - 8 のシクロアルキル基、
 置換されてもよいフェニル基、
 置換されてもよい炭素数 2 - 6 のアルケニル基、
 置換されてもよい炭素数 2 - 6 のアルキニル基、または
 置換されてもよい、2 個以下のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員の飽和または不飽和複素環を表すか、または、

R¹およびR²は、それが結合している窒素原子と一緒になって 5 または 6 員単環または 8 - 10 員縮合環を形成してもよく、この環はさらに 1 個のヘテロ原子を含有してもよく、また置換されてもよく、

R³およびR⁴は、同一または異なって、
 水素原子、
 置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルキル基、
 ハロゲン原子、
 水酸基、
 ニトリル基、
 炭素数 2 - 5 のアルコキシカルボニル基、

炭素数 1 - 6 のアルコキシ基、
カルボキシル基、
を表すか、または、

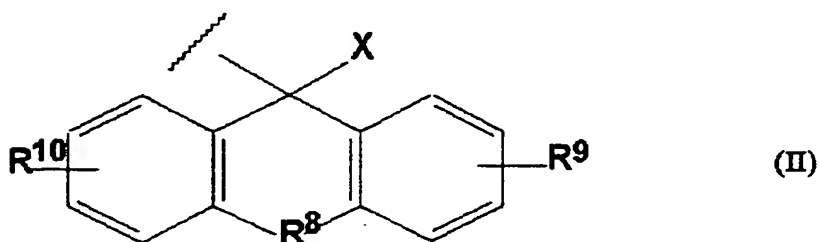
R^2 および R^3 とは互いに結合して、基 $-(CH_2)_m-$ (ここで、 m は 1 または 2 を表す)、 $-N=CH-$ 、 $-CH=N-$ 、または $-(C_{1-6}\text{アルキル})C=N-$ を形成してもよく、

A、D、E、および G は、全て炭素原子を表すか、またはいずれかひとつが窒素原子を表し、他の 3 つは炭素原子を表し、

Q は、窒素原子または炭素原子を表し、

q は、Q が窒素原子である場合は単結合を表し、Q が炭素原子である場合は単結合または二重結合を表し、

Y は、下記の下記の式 (II) で表される基：



(式中、

X は、水素原子、 $-C(=O)N(R^5)R^6$ (ここで、 R^5 および R^6 は、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルキル基、置換されてもよい炭素数 3 - 8 のシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよい炭素数 2 - 6 のアルケニル、または置換されてもよい炭素数 2 - 6 のアルキニル基を表す) を表すか、または、基 $-C(=O)OR^7$ (ここで、 R^7 は、水素原子、置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルキル基を表す) を表し、

R^8 は、存在しないか、または、結合、酸素原子、硫黄原子、 $-SO_2-$ 、 $-SO-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ を表し、

R^9 および R^{10} は、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルキル基、炭素数 1 - 6 のアルコキシ基、ハロゲン原子、または水酸

基を表す)

を表す、

Zは、 $-(CH_2)_n-$ (ここで、nは0-6の整数を表す)、 $-O-(CH_2)_i-$ または $-C(=O)NH-(CH_2)_i-$ (ここで、iは1-6の整数を表す) を表すが、ただし、

R^2 および R^3 とが互いに結合して基 $-(CH_2)_m-$ (ここで、mは1または2を表す) であり、A、D、E および G が全て炭素原子であり、Q が窒素原子であり、Y が基 (II) (式中、X が水素原子であり、 R^8 は存在しない) であり、Z が $-(CH_2)_n-$ である場合を除く]

[発明の具体的説明]

定義

本明細書において、基または置換基の一部を構成するアルキル基およびアルコキシ基は、直鎖状、分枝鎖状のいずれであってもよい。また、本明細書において、基または置換基の一部を構成するアリール基は、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニル、2-アンスリルナフチル等の6~14員(単環式~3環式、好ましくは単環式~2環式)芳香環を意味する。ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。ヘテロ原子とは、窒素原子、酸素原子、または硫黄原子を意味する。

一般式 (I) の化合物

一般式 (I) において R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 または R^{10} が表す炭素数1-6のアルキル基は、好ましくは炭素数1-4のアルキル基である。 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 または R^{10} が表すアルキル基上の1以上の水素原子は置換されてもよく、置換基の例としては、水酸基、ハロゲン (好ましくは、フッ素、塩素、臭素) 原子、アミノ基、炭素数1-6のアルコキシ基 (好ましくは、メトキシ、エトキシ)、および炭素数2-5のアルコキシカルボニル基 (好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、 C_{3-8} シクロアルキル基、フェニル基、ビフェニル基、炭素数1-6 (好ましくは1-4)

のアルキル置換アミノ、またはヘテロ原子（好ましくは窒素原子、酸素原子、硫黄原子）を1個含んでなる5または6員の飽和または不飽和複素芳香環（例えば、テトラヒドロピラニル基、ピリジル基、ピペラジニル基、フリル基、チエニル基）が挙げられる。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^9 または R^{10} が表す炭素数1-6のアルコキシ基は、好ましくは炭素数1-4のアルコキシ基である。 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^9 または R^{10} が表すアルコキシ基上の一以上の水素原子は置換されてもよく、置換基の例としては、水酸基、ハロゲン（好ましくは、フッ素、塩素、臭素）原子、アミノ基、炭素数1-6のアルコキシ基（好ましくは、メトキシ、エトキシ）、および炭素数2-5のアルコキシカルボニル基（好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、 C_{3-8} シクロアルキル基、フェニル基、ビフェニル基、炭素数1-6（好ましくは1-4）のアルキル置換アミノ、またはヘテロ原子（好ましくは窒素原子、酸素原子、硫黄原子）を1個含んでなる5または6員の飽和または不飽和複素芳香環（例えば、テトラヒドロピラニル基、ピリジル基、ピペラジニル基、フリル基、チエニル基）が挙げられる。

R^1 、 R^2 、 R^5 または R^6 が表す炭素数3-8のシクロアルキル基は、好ましくは炭素数3-6のシクロアルキル基である。 R^1 、 R^2 、 R^5 または R^6 が表すシクロアルキル基上の一以上の水素原子は置換されてもよく、置換基の例としては、炭素数1-6のアルキル基、水酸基、ハロゲン（好ましくは、フッ素、塩素、臭素）原子、アミノ基、炭素数1-6のアルコキシ基（好ましくは、メトキシ、エトキシ）、および炭素数2-5のアルコキシカルボニル基（好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、 C_{3-8} シクロアルキル基、フェニル基、ベンジル基、炭素数2-5のアルキルカルボニルオキシ基（好ましくは、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ）が挙げられる。

R^1 、 R^2 、 R^5 または R^6 が表すフェニル基上の一以上の水素原子は置換されてもよく、置換基の例としては、炭素数1-6のアルキル基、水酸基、ハロゲン（好ましくは、フッ素、塩素、臭素）原子、アミノ基、炭素数1-6のアルコキシ基（好ましくは、メトキシ、エトキシ）、炭素数2-5のアルキルカルボニル基（好ましくは、アセチル、エチルカルボニル）、炭素数2-5のアルコキシカ

ルボニル基（好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、 C_{3-8} シクロアルキル基、フェニル基、ビフェニル基、炭素数1-6（好ましくは1-4）のアルキル置換アミノ、またはヘテロ原子（好ましくは窒素原子、酸素原子、硫黄原子）を1個含んでなる5または6員の飽和または不飽和複素芳香環（例えば、テトラヒドロピラニル基、ピリジル基、ピペラジニル基、フリル基、チエニル基）、トリフルオロメチル基、ニトロ基が挙げられる。

R^1 、 R^2 、 R^5 または R^6 が表す炭素数2-6のアルケニル基は、好ましくは炭素数2-4のアルケニル基である。 R^1 、 R^2 、 R^5 または R^6 が表すアルケニル基上の一以上の水素原子は置換されてもよく、置換基の例としては、水酸基、ハロゲン（好ましくは、フッ素、塩素、臭素）原子、アミノ基、炭素数1-6のアルコキシ基（好ましくは、メトキシ、エトキシ）、および炭素数2-5のアルコキシカルボニル基（好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、 C_{3-8} シクロアルキル基、フェニル基、ビフェニル基、炭素数1-6（好ましくは1-4）のアルキル置換アミノ、またはヘテロ原子（好ましくは窒素原子、酸素原子、硫黄原子）を1個含んでなる5または6員の飽和または不飽和複素芳香環（例えば、テトラヒドロピラニル基、ピリジル基、ピペラジニル基、フリル基、チエニル基）が挙げられる。

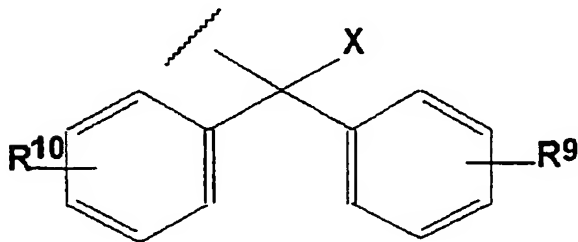
R^1 、 R^2 、 R^5 または R^6 が表す炭素数2-6のアルキニル基は、好ましくは炭素数2-4のアルキニル基である。 R^1 、 R^2 、 R^5 または R^6 が表すアルキニル基上の一以上の水素原子は置換されてもよく、置換基の例としては、水酸基、ハロゲン（好ましくは、フッ素、塩素、臭素）原子、アミノ基、炭素数1-6のアルコキシ基（好ましくは、メトキシ、エトキシ）、および炭素数2-5のアルコキシカルボニル基（好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、 C_{3-8} シクロアルキル基、フェニル基、ビフェニル基、炭素数1-6（好ましくは1-4）のアルキル置換アミノ、またはヘテロ原子（好ましくは窒素原子、酸素原子、硫黄原子）を1個含んでなる5または6員の飽和または不飽和複素芳香環（例えば、テトラヒドロピラニル基、ピリジル基、ピペラジニル基、フリル基、チエニル基）が挙げられる。

R^1 または R^2 が表す2個以下のヘテロ原子を含有する5または6員の飽和また

は不飽和複素環としては、ピリジン、チオフェン、ピロール、フラン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、およびオキサンからなる群から選択される環が挙げられ、好ましくは、ピリジン、チオフェン、フラン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、およびオキサンである。R¹またはR²が表す2個以下のヘテロ原子を含有する5または6員の飽和または不飽和複素環上の一以上の水素原子は置換されてもよく、置換基の例としては、炭素数1-6のアルキル基、水酸基、ハロゲン（好ましくは、フッ素、塩素、臭素）原子、アミノ基、炭素数1-6のアルコキシ基（好ましくは、メトキシ、エトキシ）、および炭素数2-5のアルコキシカルボニル基（好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、C₃₋₈シクロアルキル基、ベンジル基が挙げられる。

R¹およびR²が、それらが結合している窒素原子と一緒に形成する環の例としては、ピペラジン環、ピペリジン環、3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリノン環からなる群から選択される環が挙げられ、好ましくはピペリジン環、3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリノン環である。この環上の一以上の水素原子は置換されてもよく、置換基の例としては、炭素数1-6のアルキル基、水酸基、ハロゲン（好ましくは、フッ素、塩素、臭素）原子、アミノ基、炭素数1-6のアルコキシ基（好ましくは、メトキシ、エトキシ）、および炭素数2-5のアルコキシカルボニル基（好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、C₃₋₈シクロアルキル基、ベンジル基からなる群から選択される基が挙げられる。

式(II)で表される基において、R⁸が存在しないとは、その基が下記の式で表される構造を有することを意味する。



本発明の好ましい態様によれば、R¹またはR²が表す基の好ましい例としては、

置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルキル基、炭素数 1 - 6 のアルコキシ基、置換されてもよい炭素数 3 - 8 のシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよい炭素数 2 - 6 のアルケニル基、置換されてもよい炭素数 2 - 6 のアルキニル基、または置換されてもよい、2 個以下のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員の飽和または不飽和複素環、および R' および R' が、それらが結合している窒素原子と一緒に形成する 5 または 6 員単環または 8 - 10 員縮合環が挙げられる。

本発明の好ましい態様によれば、R³またはR⁴が表す基の好ましい例としては、水素原子、置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトリル基、炭素数 2 - 5 のアルコキシカルボニル基、炭素数 1 - 6 のアルコキシ基、およびカルボキシ基が挙げられる。

また、R²およびR³が互いに結合して形成する基としては、 $-(CH_2)_m-$ （ここで、mは1または2を表す）または $-N=CH-$ であるのが好ましい。

A、D、E および G は、好ましくは、全て炭素原子である。

Q は、好ましくは、窒素原子である。

Y は、好ましくは、

X が、 $-C(=O)N(R^5)R^6$ （ここで、R⁵およびR⁶は、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルキル基、置換されてもよい炭素数 3 - 8 のシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよい炭素数 2 - 6 のアルケニル、または炭素数 2 - 6 のアルキニル基であり、好ましくは、水素原子または置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルキル基を表す）であり、R⁸が、結合、酸素原子、硫黄原子、 $-SO_2-$ 、 $-SO-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ であり、好ましくは、結合、酸素原子であり、R⁹およびR¹⁰が、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルキル基、炭素数 1 - 6 のアルコキシ基、ハロゲン原子、または水酸基であり、好ましくは水素原子またはハロゲン原子である、式 (II) で表される基であるか、

X が、水素原子であり、R⁸が存在せず、R⁹およびR¹⁰が、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルキル基、炭素数 1 - 6 のア

ルコキシ基、ハロゲン原子、または水酸基であり、好ましくは、水素原子またはハロゲン原子である、式 (II) で表される基である。

Zは、好ましくは、 $-(CH_2)_n-$ （ここで、nは0-6の整数を表す）である。

基Y-Zが表す基の好ましい例としては、置換されてもよいカルバモイルジベンゾスベラニルアルキル基、置換されてもよいカルバモイルジベンゾスベレニルアルキル基、置換されてもよいカルバモイルキサンテニルアルキル基、置換されてもよいカルバモイルチオキサンテニルアルキル基、置換されてもよいカルバモイルフルオレニルアルキル基が挙げられる。

化合物群A

一般式 (I) で表される化合物のうち、好ましい化合物群としては、

R¹が、置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、置換されてもよい炭素数3-8のシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよい炭素数2-6のアルケニル基または置換されてもよい2個以下のヘテロ原子を含有する5または6員の飽和または不飽和複素環を表し、

R²およびR³が、互いに結合して基 $-(CH_2)_m-$ （ここで、mは1または2を表す）を表し、

R⁴が、水素原子またはハロゲン原子を表し、

A、D、EおよびGが、全て炭素原子を表し、

Qが、窒素原子を表し、

qが、単結合を表し、

Yが、前記式 (II) で表される基であって、式中、

Xが、 $-C(=O)N(R^5)R^6$ （ここで、R⁵およびR⁶は、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、置換されてもよい炭素数3-8のシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよい炭素数2-6のアルケニル、または炭素数2-6のアルキニル基を表す）、または基 $-C(=O)OR^7$ （ここで、R⁷は、水素原子または置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基を表す）を表し、R⁸が存在しないか、または、結合、酸素原子、硫黄原子、 $-SO_2-$ 、 $-SO-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、または

—CH=CH—を表し、 R^9 および R^{10} が、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、炭素数1-6のアルコキシ基、ハロゲン原子、または水酸基を表し、

Zが、 $-(CH_2)_n-$ （ここで、nは0-6の整数を表す）、
—O— $(CH_2)_i$ —、または—C(=O)NH— $(CH_2)_i$ —（ここで、iは1-6の整数を表す）である化合物群があげられ、より好ましくは、

R^1 が、置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、炭素数3-8のシクロアルキル基、フェニル基、炭素数2-6のアルケニル基、または置換されてもよい2個以下のヘテロ原子を含有する5または6員の飽和または不飽和複素環を表し、

R^2 および R^3 が、互いに結合して基— $(CH_2)_m$ —（ここで、mは1または2を表す）を表し、

R^4 が、水素原子またはハロゲン原子を表し、

A、D、E、およびGが、全て炭素原子を表し、

Qが窒素原子を表し、qが単結合を表し、

Yが前記式(II)で表される基であって、式中、

Xが、—C(=O)N(R^5) R^6 （ここで、 R^5 および R^6 は、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、または炭素数2-6のアルケニルを表す）を表し、 R^8 が、結合、酸素原子、硫黄原子、—SO₂—、—SO—、または—CH₂—CH₂—を表し、 R^9 および R^{10} が、同一または異なって、水素原子またはハロゲン原子を表し、

Zが、 $-(CH_2)_n-$ （ここで、nは0-6の整数を表す）、
—O— $(CH_2)_i$ —、または—C(=O)NH— $(CH_2)_i$ —（ここで、iは1-6の整数を表す）を表し、

QとEとが結合している化合物があげられる。

これら化合物のうち、さらに好ましい化合物群としては、 R^1 が炭素数5または6のシクロアルキル、炭素数1-6のアルキル（このアルキル基上の一以上の水素原子は、フェニルまたはヘテロ原子（好ましくは酸素原子または窒素原子）を1個含んでなる5または6員の複素芳香環で置換されていてもよい）を表すも

のが挙げられる。

また、Yが表す式(II)において、Xは好ましくは $-C(=O)N(R^5)R^6$ (ここで、 R^5 が水素原子を表し、 R^6 が、ハロゲン(好ましくはフッ素)で置換された炭素数1-6(好ましくは炭素数1-4)のアルキル基を表す。

また、Zは $-(CH_2)_n-$ (ここで、nは3または4を表す)であることが好ましい。

化合物群B

また、本発明の別の好ましい化合物群としては、

R^1 および R^2 が、同一または異なって、

置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、

置換されてもよい炭素数1-6のアルコキシ基、

置換されてもよい炭素数3-8のシクロアルキル基、

置換されてもよいフェニル基、

置換されてもよい炭素数2-6のアルケニル基、

炭素数2-6のアルキニル基、

置換されてもよい2個以下のヘテロ原子を含有する5または6員の飽和または不飽和複素環であるか、または、

R^1 および R^2 は、それが結合している窒素原子と一緒に5または6員単環または8-10員縮合環を形成してもよく、この環はさらに1個のヘテロ原子を含有してもよく、また置換されてもよく、

R^3 および R^4 が、同一または異なって、

水素原子、

置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、

ハロゲン原子、

水酸基、

ニトリル基、

炭素数2-5のアルコキシカルボニル基、

炭素数1-6のアルコキシ基、

カルボキシル基、
であるか、または、

R^2 および R^3 が、互いに結合して基 $-N=CH-$ 、 $-CH=N-$ 、または $-(C_{1-6}\text{アルキル})C=N-$ を表し、

A、D、E、およびGが、全て炭素原子を表し、

Qが、窒素原子または炭素原子を表し、

qが、Qが窒素原子である場合は単結合を表し、Qが炭素原子である場合は単結合または二重結合を表し、

Yが前記式(II)で表される基であって、式中、

Xが、水素原子、 $-C(=O)N(R^5)R^6$ （ここで、 R^5 および R^6 は、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、置換されてもよい炭素数3-8のシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよい炭素数2-6のアルケニル基、または炭素数2-6のアルキニル基を表す）、または基 $-C(=O)OR^7$ （ここで、 R^7 は、水素原子、置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基を表す）を表し、 R^8 が存在しないか、または結合、酸素原子、硫黄原子、 $-SO_2-$ 、 $-SO-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ を表し、 R^9 および R^{10} が、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、炭素数1-6のアルコキシ基、ハロゲン原子、または水酸基を表し、

Zが、 $-(CH_2)_n-$ （ここで、nは0-6の整数を表す）

である化合物群があげられ、より好ましくは、

R^1 が、置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、

置換されてもよい炭素数3-8のシクロアルキル基、

置換されてもよいフェニル基、

置換されてもよい炭素数2-6のアルケニル基、

炭素数2-6のアルキニル基、または

置換されてもよい、2個以下のヘテロ原子を含有する5または6員の飽和または不飽和複素環を表し、

R^2 および R^3 が、互いに結合して基 $-N=CH-$ 、 $-CH=N-$ 、または $-(C_{1-6}\text{アルキル})C=N-$ を表し、

(C₁₋₆アルキル) C=N—を表し、

R⁴が、水素原子、

置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルキル基、

ハロゲン原子、

水酸基、

ニトリル基、

炭素数 2 - 5 のアルコキシカルボニル基、

炭素数 1 - 6 のアルコキシ基、または

カルボキシル基を表し、

A、D、E、およびGが、全て炭素原子を表し、

Qが、窒素原子または炭素原子を表し、

qが、Qが窒素原子である場合は単結合を表し、Qが炭素原子である場合は単結合または二重結合を表し、

Yが前記式 (II) で表される基であって、式中、

Xが、水素原子、 $-C(=O)N(R^5)R^6$ (ここで、R⁵およびR⁶は、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルキル基、置換されてもよい炭素数 3 - 8 のシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよい炭素数 2 - 6 のアルケニル、または炭素数 2 - 6 のアルキニル基を表す)、または基 $-C(=O)OR^7$ (ここで、R⁷は、水素原子、または置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルキル基を表す) を表し、R⁸が存在しないか、または結合、酸素原子、硫黄原子、 $-SO_2-$ 、 $-SO-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ を表し、R⁹およびR¹⁰が、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルキル基、炭素数 1 - 6 のアルコキシ基、ハロゲン原子、または水酸基を表し、

Zが、 $-(CH_2)_n-$ (ここで、nは0 - 6の整数を表す)

である化合物群があげられる。

これら化合物のうち、さらに好ましい化合物群としては、

Yが、R⁸が存在せず、Xが水素原子である式 (II) で表される基であって、R³が水素原子、ハロゲン原子 (好ましくはフッ素原子または塩素原子)、炭素

数 1 - 6 (好ましくは炭素数 1 - 4) のアルキル、炭素数 1 - 6 (好ましくは炭素数 1 - 4) のアルコキシ、またはニトリルである化合物が挙げられ、

またさらに R¹が、

炭素数 1 - 6 (好ましくは 1 - 4) のアルキル

(このアルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子 (好ましくはフッ素原子)、フェニル (ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基で置換されていてもよい)、ヘテロ原子 (好ましくは酸素原子) を 1 個含んでなる 5 または 6 員の飽和複素芳香環、炭素数 5 または 6 のシクロアルキル、炭素数 1 - 6 (好ましくは 1 - 4) のアルキル置換アミノ、またはヘテロ原子 (好ましくは窒素原子) を 1 個含んでなる 5 または 6 員の飽和または不飽和複素芳香環 (この環はベンジルで置換されていてもよい) で置換されていてもよい)、

炭素数 1 - 6 (好ましくは 1 - 4) のアルコキシ、

炭素数 2 - 6 のアルケニル

(このアルケニルは、フェニル基で置換されていてもよい)

炭素数 2 - 6 のアルキニル、

炭素数 3 - 8 (好ましくは 3 - 6) のシクロアルキル

(このシクロアルキル基上の一以上の水素原子は水酸基で置換されていてもよい)、

フェニル

(このフェニル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子または炭素数 1 - 6 (より好ましくは炭素数 1 - 4) のアルキルで置換されていてもよい)、または炭素数 1 - 6 のアルキル (このアルキル基上の一以上の水素原子は、フェニル、ヘテロ原子 (好ましくは酸素原子) を 1 個含んでなる 5 または 6 員の飽和複素芳香環、またはヘテロ原子 (好ましくは窒素原子) を 1 個含んでなる 5 または 6 員の不飽和複素芳香環で置換されていてもよい) を表すものが挙げられる。

また、R²および R³が、互いに結合して基 -N=CH-、-CH=N-、または - (C₁₋₆アルキル) C=N- を表し、Y が表す式 (II) において、X が水素原子または -C(=O)N(R⁵)R⁶ (ここで、R⁵ が水素原子を表し、R⁶ が、ハロゲン (好ましくはフッ素) で置換された炭素数 1 - 6 (好ましくは炭素数 1

－4) のアルキル基を表す。さらに、R'が、炭素数 1－6 のアルキル (このアルキル基上の一以上の水素原子は、フェニル (炭素数 1－6 (好ましくは 1－4) のアルキルまたはハロゲン原子で置換されていてもよい)、ヘテロ原子 (好ましくは酸素原子) を 1 個含んでなる 5 または 6 員の飽和複素芳香環、またはヘテロ原子 (好ましくは窒素原子) を 1 個含んでなる 5 または 6 員の不飽和複素芳香環で置換されていてもよい) を表すものが挙げられる。

また、Z は $-(CH_2)_n-$ (ここで、n は 3 または 4 を表す) であることが好ましい。

また、別のさらに好ましい化合物群としては、
R'が、置換されてもよい炭素数 1－6 のアルキル基、
置換されてもよい炭素数 3－8 のシクロアルキル基、
置換されてもよいフェニル基、
置換されてもよい炭素数 2－6 のアルケニル基、
炭素数 2－6 のアルキニル基、または
置換されてもよい、2 個以下のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員の飽和または不飽和複素環を表し、

R² および R³ が、互いに結合して基 $-N=CH-$ 、 $-CH=N-$ 、または $-(C_{1-6}\text{アルキル})C=N-$ を表し、

R⁴ が、水素原子、
置換されてもよい炭素数 1－6 のアルキル基、
ハロゲン原子、
水酸基、
ニトリル基、
炭素数 2－5 のアルコキシカルボニル基、
炭素数 1－6 のアルコキシ基、または
カルボキシ基を表し、

A、D、E、および G が、全て炭素原子を表し、

Q が、窒素原子または炭素原子を表し、

q が、Q が窒素原子である場合は単結合を表し、Q が炭素原子である場合は単

結合または二重結合を表し、

Yが前記式(II)で表される基であって、式中、

Xが、 $-C(=O)N(R^5)R^6$ （ここで、 R^5 および R^6 は、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、置換されてもよい炭素数3-8のシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよい炭素数2-6のアルケニル、または炭素数2-6のアルキニル基を表す）を表し、 R^8 が、結合、酸素原子、硫黄原子、 $-SO_2-$ 、 $-SO-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ を表し、 R^9 および R^{10} が、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、炭素数1-6のアルコキシ基、ハロゲン原子、または水酸基を表し、

Zが、 $-(CH_2)_n-$ （ここで、nは0-6の整数を表す）を表す、ものが挙げられる。

また、別のさらに好ましい化合物群としては、

R^1 および R^2 が、同一または異なって、

置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、

アルコキシ基、

置換されてもよい炭素数3-8のシクロアルキル基、

置換されてもよいフェニル基、

置換されてもよい炭素数2-6のアルケニル基、

炭素数2-6のアルキニル基であるか、または、

R^1 および R^2 は、それが結合している窒素原子と一緒にあって5または6員単環または8-10員縮合環を形成してもよく、この環はさらに1個のヘテロ原子を含有してもよく、また置換されてもよく、

R^3 および R^4 が、同一または異なって、

水素原子、

置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、

ハロゲン原子、

水酸基、

ニトリル基、

炭素数 2 - 5 のアルコキシカルボニル基、

炭素数 1 - 6 のアルコキシ基、または

カルボキシ基であるか、または、

R^2 および R^3 が、互いに結合して基 $-N=CH-$ 、 $-CH=N-$ 、または $-(C_{1-6}\text{アルキル})C=N-$ を表し、

A、D、E、および G が、全て炭素原子を表し、

Q が、窒素原子または炭素原子を表し、

q が、Q が窒素原子である場合は単結合を表し、Q が炭素原子である場合は単結合または二重結合を表し、

Y が前記式 (II) で表される基であって、式中、

X が、水素原子、 $-C(=O)N(R^5)R^6$ (ここで、 R^5 および R^6 は、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルキル基を表す)、または基 $-C(=O)OR^7$ (ここで、 R^7 は、水素原子、炭素数 1 - 6 のアルキル基である) を表し、 R^8 が存在しないか、または結合または酸素原子を表し、 R^9 および R^{10} が、同一または異なって、水素原子またはハロゲン原子を表し、

Z が、 $-(CH_2)_n-$ (ここで、n は 0 - 6 の整数を表す) を表すものがあげられる。

化合物群 C

また、本発明の別の好ましい化合物群としては、

R^1 および R^2 が、同一または異なって、

置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルキル基、

置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルコキシ基、

置換されてもよい炭素数 3 - 8 のシクロアルキル基、

置換されてもよいフェニル基、

置換されてもよい炭素数 2 - 6 のアルケニル基、

炭素数 2 - 6 のアルキニル基、

置換されてもよい、2 個以下のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員の飽和また

は不飽和複素環であるか、または

R¹およびR²は、それが結合している窒素原子と一緒にあって5または6員単環または8-10員縮合環を形成してもよく、この環はさらに1個のヘテロ原子を含有してもよく、また置換されてもよく、

R³およびR⁴が、同一または異なって、

水素原子、

置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、

ハロゲン原子、

水酸基、

ニトリル基、

炭素数2-5のアルコキシカルボニル基、

炭素数1-6のアルコキシ基、または

カルボキシ基を表し、

A、D、E、およびGが、全て炭素原子を表し、

Qが、窒素原子または炭素原子を表し、

qが、Qが窒素原子である場合は単結合を表し、Qが炭素原子である場合は単結合または二重結合を表し、

Yが前記式(II)で表される基であって、式中、

Xが、 $-C(=O)N(R^5)R^6$ (ここで、R⁵およびR⁶は、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、置換されてもよい炭素数3-8のシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよい炭素数2-6のアルケニル、または炭素数2-6のアルキニル基を表す)を表し、R⁸が、結合、酸素原子、硫黄原子、 $-SO_2-$ 、 $-SO-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ を表し、R⁹およびR¹⁰が、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、炭素数1-6のアルコキシ基、ハロゲン原子、または水酸基を表し、

Zが、 $-(CH_2)_n-$ (ここで、nは0-6の整数を表す)である化合物群があげられる。

これら化合物のうち、さらに好ましい化合物群としては、R¹が、

炭素数 1 - 6 (好ましくは 1 - 4) のアルキル

(このアルキル基上の一以上の水素原子は、フェニル、炭素数 5 または 6 のシクロアルキル、またはヘテロ原子 (好ましくは窒素原子、酸素原子、硫黄原子) を 1 個含んでなる 5 または 6 員の飽和または不飽和複素芳香環で置換されているもよい)、

炭素数 2 - 6 のアルケニル

炭素数 3 - 8 (好ましくは 5 - 6) のシクロアルキル
を表すものが挙げられる。

また、Z は $-(CH_2)_n-$ (ここで、n は 3 または 4 を表す) であることが好ましい。

化合物群 D

また、本発明の別の好ましい化合物群としては、

R' および R' が、同一または異なって、

置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルキル基、

置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルコキシ基、

置換されてもよい炭素数 3 - 8 のシクロアルキル基、

置換されてもよいフェニル基、

置換されてもよい炭素数 2 - 6 のアルケニル基、

炭素数 2 - 6 のアルキニル基、

置換されてもよい、2 個以下のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員の飽和または不飽和複素環であるか、または

R' および R' は、それが結合している窒素原子と一緒にあって 5 または 6 員単環または 8 - 10 員縮合環を形成してもよく、この環はさらに 1 個のヘテロ原子を含有してもよく、また置換されてもよく、

R' および R' が、同一または異なって、

水素原子、

置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルキル基、

ハロゲン原子、

水酸基、

ニトリル基、

炭素数 2 - 5 のアルコキシカルボニル基、

炭素数 1 - 6 のアルコキシ基、または

カルボキシ基を表し、

A、D、E、および G が、全て炭素原子を表し、

Q が、窒素原子または炭素原子を表し、

q が、Q が窒素原子である場合は単結合を表し、Q が炭素原子である場合は単結合または二重結合を表し、

Y が前記式 (II) で表される基であって、式中、

X が、水素原子を表し、R⁸ が存在せず、R⁹ および R¹⁰ が、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルキル基、炭素数 1 - 6 のアルコキシ基、ハロゲン原子、または水酸基を表し、

Z が、- (CH₂)_n - (ここで、n は 0 - 6 の整数を表す)
である化合物群があげられる。

これら化合物のうち、さらに好ましい化合物群としては、R¹ が、

炭素数 1 - 6 (好ましくは 1 - 4) のアルキル

(このアルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子 (好ましくはフッ素原子)、フェニル (ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基で置換されていてもよい)、ヘテロ原子 (好ましくは酸素原子) を 1 個含んでなる 5 または 6 員の飽和複素芳香環、炭素数 5 または 6 のシクロアルキル、炭素数 1 - 6 (好ましくは 1 - 4) のアルキル置換アミノ、またはヘテロ原子 (好ましくは窒素原子) を 1 個含んでなる 5 または 6 員の飽和または不飽和複素芳香環 (この環はベンジルで置換されていてもよい) で置換されていてもよい)、

炭素数 1 - 6 (好ましくは 1 - 4) のアルコキシ、

炭素数 2 - 6 のアルケニル

(このアルケニルは、フェニル基で置換されていてもよい)

炭素数 2 - 6 のアルキニル、

炭素数 3 - 8 (好ましくは 3 - 6) のシクロアルキル

(このシクロアルキル基上の一以上の水素原子は水酸基で置換されていてもよい)、

フェニル

(このフェニル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子または炭素数 1 - 6 (より好ましくは炭素数 1 - 4) のアルキルで置換されていてもよい)、または炭素数 1 - 6 のアルキル (このアルキル基上の一以上の水素原子は、フェニル、ヘテロ原子 (好ましくは酸素原子) を 1 個含んでなる 5 または 6 員の飽和複素芳香環、またはヘテロ原子 (好ましくは窒素原子) を 1 個含んでなる 5 または 6 員の不飽和複素芳香環で置換されていてもよい) を表すものが挙げられる。

化合物群 E

さらに本発明の別の好ましい化合物群としては、

R'およびR'が、同一または異なって、

置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルキル基、

アルコキシ基、

置換されてもよい炭素数 3 - 8 のシクロアルキル基、

置換されてもよいフェニル基、

置換されてもよい炭素数 2 - 6 のアルケニル基、

炭素数 2 - 6 のアルキニル基、置換されてもよい 2 個以下のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員の飽和または不飽和複素環であるか、または、

R'およびR'は、それが結合している窒素原子と一緒に 5 または 6 員単環または 8 - 10 員縮合環を形成してもよく、この環はさらに 1 個のヘテロ原子を含有してもよく、また置換されてもよく、

R'およびR'が、同一または異なって、

水素原子、

置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルキル基、

ハロゲン原子、

水酸基、

ニトリル基、

炭素数 2 - 5 のアルコキシカルボニル基、

炭素数 1 - 6 のアルコキシ基、または

カルボキシ基であるか、または、

R^2 および R^3 が、互いに結合して基 $-N=CH-$ 、 $-CH=N-$ 、または $-(C_{1-6}\text{アルキル})C=N-$ を表し、

A、D、E、および G が、いずれかひとつが窒素原子を表して他の 3 つは炭素原子を表し、

Q が、窒素原子または炭素原子を表し、

q が、Q が窒素原子である場合は単結合を表し、Q が炭素原子である場合は単結合または二重結合を表し、

Y が前記式 (II) で表される基であって、式中、

X が、水素原子、 $-C(=O)N(R^5)R^6$ (ここで、 R^5 および R^6 は、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルキル基を表す)、または基 $-C(=O)OR^7$ (ここで、 R^7 は、水素原子、炭素数 1 - 6 のアルキル基である) を表し、 R^8 が存在しないか、または結合または酸素原子を表し、 R^9 および R^{10} が、同一または異なって、水素原子またはハロゲン原子を表し、

Z が、 $-(CH_2)_n-$ (ここで、n は 0 - 6 の整数を表す)

である化合物群があげられ、より好ましくは、

R^1 および R^2 が、同一または異なって、

置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルキル基、

置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルコキシ基、

置換されてもよい炭素数 3 - 8 のシクロアルキル基であるかまた、

置換されてもよい炭素数 2 - 6 のアルケニル基、

R^3 および R^4 が、同一または異なって、

水素原子、

置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルキル基、または

ハロゲン原子であるか、または、

R^2 および R^3 が、互いに結合して基 $-(CH_2)_m-$ (ここで、m は 1 または 2

を表す) を表し、

A、D、E、およびGが、いずれかひとつが窒素原子を表して他の3つは炭素原子を表し、

Qが、窒素原子を表し、qが、単結合を表し、

Yが前記式(II)で表される基であって、式中、

Xが、水素原子または $-C(=O)N(R^5)R^6$ (ここで、 R^5 および R^6 は、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、置換されてもよい炭素数3-8のシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよい炭素数2-6のアルケニル、または炭素数2-6のアルキニル基を表す) を表し、 R^8 が存在しないか、または結合または酸素原子を表し、 R^9 および R^{10} が、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、炭素数1-6のアルコキシ基、ハロゲン原子、または水酸基を表し、

Zが、 $-(CH_2)_n-$ (ここで、nは0-6の整数を表す) である化合物群があげられる。更に好ましくは、

R^1 および R^2 が、同一または異なって、

置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、

炭素数1-6のアルコキシ基、

炭素数3-8のシクロアルキル基であるかまた、

炭素数2-6のアルケニル基、

R^3 および R^4 が、同一または異なって、

水素原子、

炭素数1-6のアルキル基、または

ハロゲン原子であるか、または、

R^2 および R^3 が、互いに結合して基 $-(CH_2)_m-$ (ここで、mは1または2を表す) を表し、

A、D、E、およびGが、いずれかひとつが窒素原子を表して他の3つは炭素原子を表し、

Qが、窒素原子を表し、qが、単結合を表し、

Yが前記式(II)で表される基であって、式中、

Xが、水素原子または $-C(=O)N(R^5)R^6$ （ここで、 R^5 および R^6 は、同一または異なって、水素原子または置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基を表す）を表し、 R^8 が存在しないか、または結合または酸素原子を表し、 R^9 および R^{10} が、共に水素原子を表し、

Zが、 $-(CH_2)_n-$ （ここで、nは0-6の整数を表す）である化合物である。

これら化合物のうち、さらに好ましい化合物群としては、 R^1 が、

炭素数1-6（好ましくは1-4）のアルキル

（このアルキル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子（好ましくはフッ素原子）、フェニル（ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基で置換されていてもよい）、ヘテロ原子（好ましくは酸素原子）を1個含んでなる5または6員の飽和複素芳香環、炭素数5または6のシクロアルキル、炭素数1-6（好ましくは1-4）のアルキル置換アミノ、またはヘテロ原子（好ましくは窒素原子）を1個含んでなる5または6員の飽和または不飽和複素芳香環（この環はベンジルで置換されていてもよい）で置換されていてもよい）、

炭素数1-6（好ましくは1-4）のアルコキシ、

炭素数2-6のアルケニル

（このアルケニルは、フェニル基で置換されていてもよい）

炭素数2-6のアルキニル、

炭素数3-8（好ましくは3-6）のシクロアルキル

（このシクロアルキル基上の一以上の水素原子は水酸基で置換されていてもよい）、

フェニル

（このフェニル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子または炭素数1-6（より好ましくは炭素数1-4）のアルキルで置換されていてもよい）、または炭素数1-6のアルキル（このアルキル基上の一以上の水素原子は、フェニル、ヘテロ原子（好ましくは酸素原子）を1個含んでなる5または6員の飽和複素芳香環、またはヘテロ原子（好ましくは窒素原子）を1個含んでなる5または6員

の不飽和複素芳香環で置換されていてもよい)を表すものが挙げられる。

また、A、D、E、およびGが、いずれかひとつが窒素原子を表して他の3つは炭素原子を表す化合物である場合、YはR⁸が存在しない式(II)で表される基であることが好ましく、さらにR¹は、

炭素数1-6(好ましくは1-4)のアルキル(このアルキル基上の一以上の水素原子は、フェニルで置換されていてもよい)、

炭素数2-6のアルケニル

炭素数3-8(好ましくは5-6)のシクロアルキル
を表すものが挙げられる。

また、Zは-(CH₂)_n- (ここで、nは2を表す)であることが好ましい。

一般式(I)の化合物の好ましい具体例としては、

2-シクロヘキシル-6-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]-ブチル]ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-シクロヘキシル-6-[4-[3-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]-プロピル]ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-シクロヘキシル-6-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-キサンテン-9-イル]-ブチル]ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-シクロヘキシル-6-[4-[3-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-キサンテン-9-イル]-プロピル]ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-シクロヘキシル-6-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-チオキサンテン-9-イル]-ブチル]ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-シクロヘキシル-6-[4-[3-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-チオキサンテン-9-イル]-プロピル]ピペラジ

ン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-シクロヘキシル-6-[4-[4-(9-エチルカルバモイル-9H-フルオレン-9-イル)-ブチル]ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-シクロヘキシル-6-[4-[3-(9-エチルカルバモイル-9H-フルオレン-9-イル)-プロピル]ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-シクロヘキシル-6-[4-[4-(9-エチルカルバモイル-9H-キサンテン-9-イル)-ブチル]ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-シクロヘキシル-6-[4-[3-(9-エチルカルバモイル-9H-キサンテン-9-イル)-プロピル]ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-シクロヘキシル-6-[4-[4-(9-エチルカルバモイル-9H-チオキサンテン-9-イル)-ブチル]ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-シクロヘキシル-6-[4-[3-(9-エチルカルバモイル-9H-チオキサンテン-9-イル)-プロピル]ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)メチル-6-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]-ブチル]ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)メチル-6-[4-[3-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]-プロピル]ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル)メチル-6-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-キサンテン-9-イ

ル] - ブチル] ピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2 - (テトラヒドロ-ピラン-2-イル) メチル-6 - [4 - [3 - [9 - (2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル) - 9H-キサンテン-9-イル] - プロピル] ピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2 - (テトラヒドロ-ピラン-2-イル) メチル-6 - [4 - [4 - [9 - (2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル) - 9H-チオキサンテン-9-イル] - ブチル] ピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2 - (テトラヒドロ-ピラン-2-イル) メチル-6 - [4 - [3 - [9 - (2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル) - 9H-チオキサンテン-9-イル] - プロピル] ピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

6 - [4 - [4 - (9-エチルカルバモイル-9H-フルオレン-9-イル) - ブチル] ピペラジン-1-イル] - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-2-イル) メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

6 - [4 - [3 - (9-エチルカルバモイル-9H-フルオレン-9-イル) - プロピル] ピペラジン-1-イル] - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-2-イル) メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

6 - [4 - [4 - (9-エチルカルバモイル-9H-キサンテン-9-イル) - ブチル] ピペラジン-1-イル] - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-2-イル) メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

6 - [4 - [3 - (9-エチルカルバモイル-9H-キサンテン-9-イル) - プロピル] ピペラジン-1-イル] - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-2-イル) メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

6 - [4 - [4 - (9-エチルカルバモイル-9H-チオキサンテン-9-イル) - ブチル] ピペラジン-1-イル] - 2 - (テトラヒドロ-ピラン-2-イル) メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

6 - [4 - [3 - (9 - エチルカルバモイル - 9H - チオキサンテン - 9 - イル) - プロピル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - オン、

2 - ベンジル - 6 - [4 - [4 - [9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) - 9H - フルオレン - 9 - イル] - ブチル] ピペラジン - 1 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - オン、

2 - ベンジル - 6 - [4 - [3 - [9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) - 9H - フルオレン - 9 - イル] - プロピル] ピペラジン - 1 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - オン、

2 - ベンジル - 6 - [4 - [4 - [9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) - 9H - キサンテン - 9 - イル] - ブチル] ピペラジン - 1 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - オン、

2 - ベンジル - 6 - [4 - [3 - [9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) - 9H - キサンテン - 9 - イル] - プロピル] ピペラジン - 1 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - オン、

2 - ベンジル - 6 - [4 - [4 - [9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) - 9H - チオキサンテン - 9 - イル] - ブチル] ピペラジン - 1 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - オン、

2 - ベンジル - 6 - [4 - [3 - [9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) - 9H - チオキサンテン - 9 - イル] - プロピル] ピペラジン - 1 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - オン、

2 - ベンジル - 6 - [4 - [4 - (9 - エチルカルバモイル - 9H - フルオレン - 9 - イル) - ブチル] ピペラジン - 1 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - オン、

2 - ベンジル - 6 - [4 - [3 - (9 - エチルカルバモイル - 9H - フルオレン - 9 - イル) - プロピル] ピペラジン - 1 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 1 - オン、

2 - ベンジル - 6 - [4 - [4 - (9 - エチルカルバモイル - 9H - キサンテン - 9 - イル) - ブチル] ピペラジン - 1 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H -

イソインドール-1-オン、

2-ベンジル-6-[4-[3-(9-エチルカルバモイル-9H-キサンテン-9-イル)-プロピル]ピペラジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-ベンジル-6-[4-[4-(9-エチルカルバモイル-9H-チオキサンテン-9-イル)-ブチル]ピペラジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-ベンジル-6-[4-[3-(9-エチルカルバモイル-9H-チオキサンテン-9-イル)-プロピル]ピペラジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-(3-フルオロベンジル)-6-[4-[4-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]-ブチル]ピペラジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-(3-フルオロベンジル)-6-[4-[3-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]-プロピル]ピペラジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-(3-フルオロベンジル)-6-[4-[4-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-キサンテン-9-イル]-ブチル]ピペラジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-(3-フルオロベンジル)-6-[4-[3-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-キサンテン-9-イル]-プロピル]ピペラジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-(3-フルオロベンジル)-6-[4-[4-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-チオキサンテン-9-イル]-ブチル]ピペラジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-(3-フルオロベンジル)-6-[4-[3-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-チオキサンテン-9-イル]-プロピル]ピペラジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

6 - [4 - [4 - (9 - エチルカルバモイル - 9 H - フルオレン - 9 - イル) - ブチル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - (3 - フルオロベンジル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - オン、

6 - [4 - [3 - (9 - エチルカルバモイル - 9 H - フルオレン - 9 - イル) - プロピル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - (3 - フルオロベンジル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - オン、

6 - [4 - [4 - (9 - エチルカルバモイル - 9 H - キサンテン - 9 - イル) - ブチル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - (3 - フルオロベンジル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - オン、

6 - [4 - [3 - (9 - エチルカルバモイル - 9 H - キサンテン - 9 - イル) - プロピル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - (3 - フルオロベンジル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - オン、

6 - [4 - [4 - (9 - エチルカルバモイル - 9 H - チオキサンテン - 9 - イル) - ブチル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - (3 - フルオロベンジル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - オン、

6 - [4 - [3 - (9 - エチルカルバモイル - 9 H - チオキサンテン - 9 - イル) - プロピル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - (3 - フルオロベンジル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - オン、

2 - (3 - クロロベンジル) - 6 - [4 - [4 - [9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) - 9 H - フルオレン - 9 - イル] - ブチル] ピペラジン - 1 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - オン、

2 - (3 - クロロベンジル) - 6 - [4 - [3 - [9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) - 9 H - フルオレン - 9 - イル] - プロピル] ピペラジン - 1 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - オン、

2 - (3 - クロロベンジル) - 6 - [4 - [4 - [9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) - 9 H - キサンテン - 9 - イル] - ブチル] ピペラジン - 1 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - オン、

2 - (3 - クロロベンジル) - 6 - [4 - [3 - [9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) - 9 H - キサンテン - 9 - イル] - プロピル] ピペ

ラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-(3-クロロベンジル)-6-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-チオキサンテン-9-イル]-ブチル]ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-(3-クロロベンジル)-6-[4-[3-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-チオキサンテン-9-イル]-プロピル]ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-(3-クロロベンジル)-6-[4-[4-(9-エチルカルバモイル-9H-フルオレン-9-イル)-ブチル]ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-(3-クロロベンジル)-6-[4-[3-(9-エチルカルバモイル-9H-フルオレン-9-イル)-プロピル]ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-(3-クロロベンジル)-6-[4-[4-(9-エチルカルバモイル-9H-キサンテン-9-イル)-ブチル]ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-(3-クロロベンジル)-6-[4-[3-(9-エチルカルバモイル-9H-キサンテン-9-イル)-プロピル]ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-(3-クロロベンジル)-6-[4-[4-(9-エチルカルバモイル-9H-チオキサンテン-9-イル)-ブチル]ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-(3-クロロベンジル)-6-[4-[3-(9-エチルカルバモイル-9H-チオキサンテン-9-イル)-プロピル]ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-(3-メトキシベンジル)-6-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]-ブチル]ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-(3-メトキシベンジル)-6-[4-[3-[9-(2, 2, 2-トリ

フルオロエチルカルバモイル) - 9H-フルオレン-9-イル] - プロピル] ピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2 - (3-メトキシベンジル) - 6 - [4 - [4 - [9 - (2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル) - 9H-キサンテン-9-イル] - ブチル] ピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2 - (3-メトキシベンジル) - 6 - [4 - [3 - [9 - (2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル) - 9H-キサンテン-9-イル] - プロピル] ピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2 - (3-メトキシベンジル) - 6 - [4 - [4 - [9 - (2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル) - 9H-チオキサンテン-9-イル] - ブチル] ピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2 - (3-メトキシベンジル) - 6 - [4 - [3 - [9 - (2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル) - 9H-チオキサンテン-9-イル] - プロピル] ピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

6 - [4 - [4 - (9-エチルカルバモイル-9H-フルオレン-9-イル) - ブチル] ピペラジン-1-イル] - 2 - (3-メトキシベンジル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

6 - [4 - [3 - (9-エチルカルバモイル-9H-フルオレン-9-イル) - プロピル] ピペラジン-1-イル] - 2 - (3-メトキシベンジル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

6 - [4 - [4 - (9-エチルカルバモイル-9H-キサンテン-9-イル) - ブチル] ピペラジン-1-イル] - 2 - (3-メトキシベンジル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

6 - [4 - [3 - (9-エチルカルバモイル-9H-キサンテン-9-イル) - プロピル] ピペラジン-1-イル] - 2 - (3-メトキシベンジル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

6 - [4 - [4 - (9-エチルカルバモイル-9H-チオキサンテン-9-イル) - ブチル] ピペラジン-1-イル] - 2 - (3-メトキシベンジル) - 2,

3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

6-[4-[3-(9-エチルカルバモイル-9H-チオキサンテン-9-イル)-プロピル]ピペラジン-1-イル]-2-(3-メチルベンジル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-(3-メチルベンジル)-6-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]-ブチル]ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-(3-メチルベンジル)-6-[4-[3-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]-プロピル]ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-(3-メチルベンジル)-6-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-キサンテン-9-イル]-ブチル]ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-(3-メチルベンジル)-6-[4-[3-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-キサンテン-9-イル]-プロピル]ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-(3-メチルベンジル)-6-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-チオキサンテン-9-イル]-ブチル]ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-(3-メチルベンジル)-6-[4-[3-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-チオキサンテン-9-イル]-プロピル]ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

6-[4-[4-(9-エチルカルバモイル-9H-フルオレン-9-イル)-ブチル]ピペラジン-1-イル]-2-(3-メチルベンジル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

6-[4-[3-(9-エチルカルバモイル-9H-フルオレン-9-イル)-プロピル]ピペラジン-1-イル]-2-(3-メチルベンジル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

6-[4-[4-(9-エチルカルバモイル-9H-キサンテン-9-イル)

－ブチル] ピペラジン－1－イル] －2－ (3－メチルベンジル) －2, 3－ジ
ヒドロ－1H－イソインドール－1－オン、

6－ [4－ [3－ (9－エチルカルバモイル－9H－キサンテン－9－イル)
－プロピル] ピペラジン－1－イル] －2－ (3－メチルベンジル) －2, 3－
ジヒドロ－1H－イソインドール－1－オン、

6－ [4－ [4－ (9－エチルカルバモイル－9H－チオキサンテン－9－イ
ル) －ブチル] ピペラジン－1－イル] －2－ (3－メチルベンジル) －2, 3
－ジヒドロ－1H－イソインドール－1－オン、

6－ [4－ [3－ (9－エチルカルバモイル－9H－チオキサンテン－9－イ
ル) －プロピル] ピペラジン－1－イル] －2－ (3－メチルベンジル) －2,
3－ジヒドロ－1H－イソインドール－1－オン、

2－ (α－メチルベンジル) －6－ [4－ [4－ [9－ (2, 2, 2－トリフ
ルオロエチルカルバモイル) －9H－フルオレン－9－イル] －ブチル] ピペ
ラジン－1－イル] －2, 3－ジヒドロ－1H－イソインドール－1－オン、

2－ (α－メチルベンジル) －6－ [4－ [3－ [9－ (2, 2, 2－トリフ
ルオロエチルカルバモイル) －9H－フルオレン－9－イル] －プロピル] ピ
ペラジン－1－イル] －2, 3－ジヒドロ－1H－イソインドール－1－オン、

2－ (α－メチルベンジル) －6－ [4－ [4－ [9－ (2, 2, 2－トリフ
ルオロエチルカルバモイル) －9H－キサンテン－9－イル] －ブチル] ピペ
ラジン－1－イル] －2, 3－ジヒドロ－1H－イソインドール－1－オン、

2－ (α－メチルベンジル) －6－ [4－ [3－ [9－ (2, 2, 2－トリフ
ルオロエチルカルバモイル) －9H－キサンテン－9－イル] －プロピル] ピ
ペラジン－1－イル] －2, 3－ジヒドロ－1H－イソインドール－1－オン、

2－ (α－メチルベンジル) －6－ [4－ [4－ [9－ (2, 2, 2－トリフ
ルオロエチルカルバモイル) －9H－チオキサンテン－9－イル] －ブチル] ピ
ペラジン－1－イル] －2, 3－ジヒドロ－1H－イソインドール－1－オン、

2－ (α－メチルベンジル) －6－ [4－ [3－ [9－ (2, 2, 2－トリフ
ルオロエチルカルバモイル) －9H－チオキサンテン－9－イル] －プロピル]
ピペラジン－1－イル] －2, 3－ジヒドロ－1H－イソインドール－1－オン、

6 - [4 - [4 - (9 - エチルカルバモイル - 9 H - フルオレン - 9 - イル) - ブチル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - (α - メチルベンジル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - オン、

6 - [4 - [3 - (9 - エチルカルバモイル - 9 H - フルオレン - 9 - イル) - プロピル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - (α - メチルベンジル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - オン、

6 - [4 - [4 - (9 - エチルカルバモイル - 9 H - キサンテン - 9 - イル) - ブチル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - (α - メチルベンジル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - オン、

6 - [4 - [3 - (9 - エチルカルバモイル - 9 H - キサンテン - 9 - イル) - プロピル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - (α - メチルベンジル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - オン、

6 - [4 - [4 - (9 - エチルカルバモイル - 9 H - チオキサンテン - 9 - イル) - ブチル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - (α - メチルベンジル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - オン、

6 - [4 - [3 - (9 - エチルカルバモイル - 9 H - チオキサンテン - 9 - イル) - プロピル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - (α - メチルベンジル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - オン、

2 - シクロヘキシル - 7 - [4 - [4 - [9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) - 9 H - フルオレン - 9 - イル] - ブチル] ピペラジン - 1 - イル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、

2 - シクロヘキシル - 7 - [4 - [3 - [9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) - 9 H - フルオレン - 9 - イル] - プロピル] ピペラジン - 1 - イル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、

2 - シクロヘキシル - 7 - [4 - [4 - [9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) - 9 H - キサンテン - 9 - イル] - ブチル] ピペラジン - 1 - イル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、

2 - シクロヘキシル - 7 - [4 - [3 - [9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) - 9 H - キサンテン - 9 - イル] - プロピル] ピペラジン -

1-イル] - 3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2-シクロヘキシル-7-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-チオキサンテン-9-イル]-ブチル]ピペラジン-1-イル] - 3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2-シクロヘキシル-7-[4-[3-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-チオキサンテン-9-イル]-プロピル]ピペラジン-1-イル] - 3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2-シクロヘキシル-7-[4-[4-(9-エチルカルバモイル-9H-フルオレン-9-イル)-ブチル]ピペラジン-1-イル] - 3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2-シクロヘキシル-7-[4-[3-(9-エチルカルバモイル-9H-フルオレン-9-イル)-プロピル]ピペラジン-1-イル] - 3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2-シクロヘキシル-7-[4-[4-(9-エチルカルバモイル-9H-キサンテン-9-イル)-ブチル]ピペラジン-1-イル] - 3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2-シクロヘキシル-7-[4-[3-(9-エチルカルバモイル-9H-キサンテン-9-イル)-プロピル]ピペラジン-1-イル] - 3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2-シクロヘキシル-7-[4-[4-(9-エチルカルバモイル-9H-チオキサンテン-9-イル)-ブチル]ピペラジン-1-イル] - 3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2-シクロヘキシル-7-[4-[3-(9-エチルカルバモイル-9H-チオキサンテン-9-イル)-プロピル]ピペラジン-1-イル] - 3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2-(テトラヒドロピラン-2-イル)メチル-7-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]-ブチル]ピペラジン-1-イル] - 3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2 - (テトラヒドロピラン-2-イル) メチル-7 - [4 - [3 - [9 - (2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル) - 9H-フルオレン-9-イル] - プロピル] ピペラジン-1-イル] - 3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2 - (テトラヒドロピラン-2-イル) メチル-7 - [4 - [4 - [9 - (2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル) - 9H-キサンテン-9-イル] - ブチル] ピペラジン-1-イル] - 3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2 - (テトラヒドロピラン-2-イル) メチル-7 - [4 - [3 - [9 - (2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル) - 9H-キサンテン-9-イル] - プロピル] ピペラジン-1-イル] - 3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2 - (テトラヒドロピラン-2-イル) メチル-7 - [4 - [4 - [9 - (2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル) - 9H-チオキサンテン-9-イル] - ブチル] ピペラジン-1-イル] - 3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2 - (テトラヒドロピラン-2-イル) メチル-7 - [4 - [3 - [9 - (2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル) - 9H-チオキサンテン-9-イル] - プロピル] ピペラジン-1-イル] - 3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

7 - [4 - [4 - (9-エチルカルバモイル-9H-フルオレン-9-イル) - ブチル] ピペラジン-1-イル] - 2 - (テトラヒドロピラン-2-イル) メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

7 - [4 - [3 - (9-エチルカルバモイル-9H-フルオレン-9-イル) - プロピル] ピペラジン-1-イル] - 2 - (テトラヒドロピラン-2-イル) メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

7 - [4 - [4 - (9-エチルカルバモイル-9H-キサンテン-9-イル) - ブチル] ピペラジン-1-イル] - 2 - (テトラヒドロピラン-2-イル) メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

7 - [4 - [3 - (9 - エチルカルバモイル - 9 H - キサンテン - 9 - イル) - プロピル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、

7 - [4 - [4 - (9 - エチルカルバモイル - 9 H - チオキサンテン - 9 - イル) - ブチル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、

7 - [4 - [3 - (9 - エチルカルバモイル - 9 H - チオキサンテン - 9 - イル) - プロピル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル) メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、

2 - ベンジル - 7 - [4 - [4 - [9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) - 9 H - フルオレン - 9 - イル] - ブチル] ピペラジン - 1 - イル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、

2 - ベンジル - 7 - [4 - [3 - [9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) - 9 H - フルオレン - 9 - イル] - プロピル] ピペラジン - 1 - イル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、

2 - ベンジル - 7 - [4 - [4 - [9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) - 9 H - キサンテン - 9 - イル] - ブチル] ピペラジン - 1 - イル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、

2 - ベンジル - 7 - [4 - [3 - [9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) - 9 H - キサンテン - 9 - イル] - プロピル] ピペラジン - 1 - イル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、

2 - ベンジル - 7 - [4 - [4 - [9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) - 9 H - チオキサンテン - 9 - イル] - ブチル] ピペラジン - 1 - イル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、

2 - ベンジル - 7 - [4 - [3 - [9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) - 9 H - チオキサンテン - 9 - イル] - プロピル] ピペラジン - 1 - イル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、

2 - ベンジル - 7 - [4 - [4 - (9 - エチルカルバモイル - 9 H - フルオレン - 9 - イル) - ブチル] ピペラジン - 1 - イル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H -

イソキノリン-1-オン、

2-ベンジル-7-[4-[3-(9-エチルカルバモイル-9H-フルオレン-9-イル)-プロピル]ピペラジン-1-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2-ベンジル-7-[4-[4-(9-エチルカルバモイル-9H-キサントエン-9-イル)-ブチル]ピペラジン-1-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2-ベンジル-7-[4-[3-(9-エチルカルバモイル-9H-キサントエン-9-イル)-プロピル]ピペラジン-1-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2-ベンジル-7-[4-[4-(9-エチルカルバモイル-9H-チオキサントエン-9-イル)-ブチル]ピペラジン-1-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2-ベンジル-7-[4-[3-(9-エチルカルバモイル-9H-チオキサントエン-9-イル)-プロピル]ピペラジン-1-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2-(3-フルオロベンジル)-7-[4-[4-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]-ブチル]ピペラジン-1-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2-(3-フルオロベンジル)-7-[4-[3-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]-プロピル]ピペラジン-1-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2-(3-フルオロベンジル)-7-[4-[4-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-キサントエン-9-イル]-ブチル]ピペラジン-1-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2-(3-フルオロベンジル)-7-[4-[3-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-キサントエン-9-イル]-プロピル]ピペラジン-1-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2-(3-フルオロベンジル)-7-[4-[4-[9-(2,2,2-トリ

フルオロエチルカルバモイル) - 9H-チオキサンテン-9-イル] - ブチル] ピペラジン-1-イル] - 3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、
2 - (3-フルオロベンジル) - 7 - [4 - [3 - [9 - (2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル) - 9H-チオキサンテン-9-イル] - プロピル] ピペラジン-1-イル] - 3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

7 - [4 - [4 - (9-エチルカルバモイル-9H-フルオレン-9-イル) - ブチル] ピペラジン-1-イル] - 2 - (3-フルオロベンジル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

7 - [4 - [3 - (9-エチルカルバモイル-9H-フルオレン-9-イル) - プロピル] ピペラジン-1-イル] - 2 - (3-フルオロベンジル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

7 - [4 - [4 - (9-エチルカルバモイル-9H-キサンテン-9-イル) - ブチル] ピペラジン-1-イル] - 2 - (3-フルオロベンジル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

7 - [4 - [3 - (9-エチルカルバモイル-9H-キサンテン-9-イル) - プロピル] ピペラジン-1-イル] - 2 - (3-フルオロベンジル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

7 - [4 - [4 - (9-エチルカルバモイル-9H-チオキサンテン-9-イル) - ブチル] ピペラジン-1-イル] - 2 - (3-フルオロベンジル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

7 - [4 - [3 - (9-エチルカルバモイル-9H-チオキサンテン-9-イル) - プロピル] ピペラジン-1-イル] - 2 - (3-フルオロベンジル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2 - (3-クロロベンジル) - 7 - [4 - [4 - [9 - (2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル) - 9H-フルオレン-9-イル] - ブチル] ピペラジン-1-イル] - 3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2 - (3-クロロベンジル) - 7 - [4 - [3 - [9 - (2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル) - 9H-フルオレン-9-イル] - プロピル] ピペ

ラジン-1-イル]-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2-(3-クロロベンジル)-7-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-キサンテン-9-イル]-ブチル]ピペラジン-1-イル]-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2-(3-クロロベンジル)-7-[4-[3-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-キサンテン-9-イル]-プロピル]ピペラジン-1-イル]-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2-(3-クロロベンジル)-7-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-チオキサンテン-9-イル]-ブチル]ピペラジン-1-イル]-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2-(3-クロロベンジル)-7-[4-[3-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-チオキサンテン-9-イル]-プロピル]ピペラジン-1-イル]-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2-(3-クロロベンジル)-7-[4-[4-(9-エチルカルバモイル-9H-フルオレン-9-イル)-ブチル]ピペラジン-1-イル]-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2-(3-クロロベンジル)-7-[4-[3-(9-エチルカルバモイル-9H-フルオレン-9-イル)-プロピル]ピペラジン-1-イル]-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2-(3-クロロベンジル)-7-[4-[4-(9-エチルカルバモイル-9H-キサンテン-9-イル)-ブチル]ピペラジン-1-イル]-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2-(3-クロロベンジル)-7-[4-[3-(9-エチルカルバモイル-9H-キサンテン-9-イル)-プロピル]ピペラジン-1-イル]-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2-(3-クロロベンジル)-7-[4-[4-(9-エチルカルバモイル-9H-チオキサンテン-9-イル)-ブチル]ピペラジン-1-イル]-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2 - (3 - クロロベンジル) - 7 - [4 - [3 - (9 - エチルカルバモイル - 9 H - チオキサンテン - 9 - イル) - プロピル] ピペラジン - 1 - イル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、

2 - (3 - メトキシベンジル) - 7 - [4 - [4 - [9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) - 9 H - フルオレン - 9 - イル] - ブチル] ピペラジン - 1 - イル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、

2 - (3 - メトキシベンジル) - 7 - [4 - [3 - [9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) - 9 H - フルオレン - 9 - イル] - プロピル] ピペラジン - 1 - イル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、

2 - (3 - メトキシベンジル) - 7 - [4 - [4 - [9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) - 9 H - キサンテン - 9 - イル] - ブチル] ピペラジン - 1 - イル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、

2 - (3 - メトキシベンジル) - 7 - [4 - [3 - [9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) - 9 H - キサンテン - 9 - イル] - プロピル] ピペラジン - 1 - イル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、

2 - (3 - メトキシベンジル) - 7 - [4 - [4 - [9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) - 9 H - チオキサンテン - 9 - イル] - ブチル] ピペラジン - 1 - イル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、

2 - (3 - メトキシベンジル) - 7 - [4 - [3 - [9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) - 9 H - チオキサンテン - 9 - イル] - プロピル] ピペラジン - 1 - イル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、

7 - [4 - [4 - (9 - エチルカルバモイル - 9 H - フルオレン - 9 - イル) - ブチル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - (3 - メトキシベンジル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、

7 - [4 - [3 - (9 - エチルカルバモイル - 9 H - フルオレン - 9 - イル) - プロピル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - (3 - メトキシベンジル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、

7 - [4 - [4 - (9 - エチルカルバモイル - 9 H - キサンテン - 9 - イル)

ーブチル] ピペラジン-1-イル] -2- (3-メトキシベンジル) -3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

7- [4- [3- (9-エチルカルバモイル-9H-キサンテン-9-イル) -プロピル] ピペラジン-1-イル] -2- (3-メトキシベンジル) -3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

7- [4- [4- (9-エチルカルバモイル-9H-チオキサンテン-9-イル) -ブチル] ピペラジン-1-イル] -2- (3-メトキシベンジル) -3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

7- [4- [3- (9-エチルカルバモイル-9H-チオキサンテン-9-イル) -プロピル] ピペラジン-1-イル] -2- (3-メトキシベンジル) -3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2- (3-メチルベンジル) -7- [4- [4- [9- (2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル) -9H-フルオレン-9-イル] -ブチル] ピペラジン-1-イル] -3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2- (3-メチルベンジル) -7- [4- [3- [9- (2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル) -9H-フルオレン-9-イル] -プロピル] ピペラジン-1-イル] -3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2- (3-メチルベンジル) -7- [4- [4- [9- (2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル) -9H-キサンテン-9-イル] -ブチル] ピペラジン-1-イル] -3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2- (3-メチルベンジル) -7- [4- [3- [9- (2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル) -9H-キサンテン-9-イル] -プロピル] ピペラジン-1-イル] -3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2- (3-メチルベンジル) -7- [4- [4- [9- (2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル) -9H-チオキサンテン-9-イル] -ブチル] ピペラジン-1-イル] -3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2- (3-メチルベンジル) -7- [4- [3- [9- (2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル) -9H-チオキサンテン-9-イル] -プロピル] ピペラジン-1-イル] -3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

7 - [4 - [4 - (9 - エチルカルバモイル - 9 H - フルオレン - 9 - イル) - ブチル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - (3 - メチルベンジル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、

7 - [4 - [3 - (9 - エチルカルバモイル - 9 H - フルオレン - 9 - イル) - プロピル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - (3 - メチルベンジル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、

7 - [4 - [4 - (9 - エチルカルバモイル - 9 H - キサンテン - 9 - イル) - ブチル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - (3 - メチルベンジル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、

7 - [4 - [3 - (9 - エチルカルバモイル - 9 H - キサンテン - 9 - イル) - プロピル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - (3 - メチルベンジル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、

7 - [4 - [4 - (9 - エチルカルバモイル - 9 H - チオキサンテン - 9 - イル) - ブチル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - (3 - メチルベンジル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、

7 - [4 - [3 - (9 - エチルカルバモイル - 9 H - チオキサンテン - 9 - イル) - プロピル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - (3 - メチルベンジル) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、

2 - (α - メチルベンジル) - 7 - [4 - [4 - [9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) - 9 H - フルオレン - 9 - イル] - ブチル] ピペラジン - 1 - イル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、

2 - (α - メチルベンジル) - 7 - [4 - [3 - [9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) - 9 H - フルオレン - 9 - イル] - プロピル] ピペラジン - 1 - イル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、

2 - (α - メチルベンジル) - 7 - [4 - [4 - [9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) - 9 H - キサンテン - 9 - イル] - ブチル] ピペラジン - 1 - イル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、

2 - (α - メチルベンジル) - 7 - [4 - [3 - [9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) - 9 H - キサンテン - 9 - イル] - プロピル] ピペ

ラジシン-1-イル]-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2-(α -メチルベンジル)-7-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-チオキサンテン-9-イル]-ブチル]ピペラジシン-1-イル]-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2-(α -メチルベンジル)-7-[4-[3-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-チオキサンテン-9-イル]-プロピル]ピペラジシン-1-イル]-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

7-[4-[4-(9-エチルカルバモイル-9H-フルオレン-9-イル)-ブチル]ピペラジシン-1-イル]-2-(α -メチルベンジル)-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

7-[4-[3-(9-エチルカルバモイル-9H-フルオレン-9-イル)-プロピル]ピペラジシン-1-イル]-2-(α -メチルベンジル)-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

7-[4-[4-(9-エチルカルバモイル-9H-キサンテン-9-イル)-ブチル]ピペラジシン-1-イル]-2-(α -メチルベンジル)-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

7-[4-[3-(9-エチルカルバモイル-9H-キサンテン-9-イル)-プロピル]ピペラジシン-1-イル]-2-(α -メチルベンジル)-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

7-[4-[4-(9-エチルカルバモイル-9H-チオキサンテン-9-イル)-ブチル]ピペラジシン-1-イル]-2-(α -メチルベンジル)-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

7-[4-[3-(9-エチルカルバモイル-9H-チオキサンテン-9-イル)-プロピル]ピペラジシン-1-イル]-2-(α -メチルベンジル)-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

N-ベンジル-3-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジシン-1-イル]-N-メチルベンズアミド、

N-ベンジル-N-シクロヘキシル-3-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジシン-1-イル]ベンズアミド、

N-ベンジル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-イソプロピルベンズアミド、

(3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-[3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]フェニル]メタノン、

N,N-ジイソプロピル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

(4-ベンジル-ピペリジン-1-イル)-[3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]フェニル]メタノン、

N-シクロヘキシル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-メチルベンズアミド、

N-ベンジル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-フェニルベンズアミド、

N,N-ジベンジル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-ベンジル-N-シクロプロピル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-(4-クロロベンジル)-N-シクロヘキシル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-シクロヘキシル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-(4-メチルベンジル)ベンズアミド、

N-シクロヘキシル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-イソプロピルベンズアミド、

N-ベンジル-N-(t-ブチル)-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-ベンジル-N-(n-ブチル)-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-メチル-N-(1-フェニルエチル)ベンズアミド、

3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N

ーイソプロピルーNーフェニルベンズアミド、

NーアリルーNーシクロヘキシルー3ー[4ー(3, 3ージフェニルー1ープロピル) ピペラジンー1ーイル]ベンズアミド、

(2, 6ージメチルーピペリジンー1ーイル)ー[3ー[4ー(3, 3ージフェニルー1ープロピル) ピペラジンー1ーイル]フェニル]メタノン、

Nーシクロヘキシルー3ー[4ー(3, 3ージフェニルー1ープロピル) ピペラジンー1ーイル]ーNーエチルベンズアミド、

Nージメチルアミノエチルー3ー[4ー(3, 3ージフェニルー1ープロピル) ピペラジンー1ーイル]ーNーメチルベンズアミド、

NーアリルーNーシクロペンチルー3ー[4ー(3, 3ージフェニルー1ープロピル) ピペラジンー1ーイル]ベンズアミド、

N, Nージアリルー3ー[4ー(3, 3ージフェニルー1ープロピル) ピペラジンー1ーイル]ベンズアミド、

Nーアリルー3ー[4ー(3, 3ージフェニルー1ープロピル) ピペラジンー1ーイル]ーNーフェニルベンズアミド、

NーアリルーNーシクロヘキシルメチルー3ー[4ー(3, 3ージフェニルー1ープロピル) ピペラジンー1ーイル]ベンズアミド、

3ー[4ー(3, 3ージフェニルー1ープロピル) ピペラジンー1ーイル]ーNーメトキシーNーメチルベンズアミド、

Nーベンジルー3ー[4ー(3, 3ージフェニルー1ープロピル) ピペラジンー1ーイル]ーNーエチルベンズアミド、

NーアリルーNーベンジルー3ー[4ー(3, 3ージフェニルー1ープロピル) ピペラジンー1ーイル]ベンズアミド、

Nーシクロヘキシルメチルー3ー[4ー(3, 3ージフェニルー1ープロピル) ピペラジンー1ーイル]ーNー[(ピリジンー2ーイル)メチル]ベンズアミド、

Nーシクロヘキシルメチルー3ー[4ー(3, 3ージフェニルー1ープロピル) ピペラジンー1ーイル]ーNー[(ピリジンー4ーイル)メチル]ベンズアミド、

N-シクロヘキシルメチル-3-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル) ピペラジン-1-イル]-N-[(テトラヒドロピラン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

N-アリル-3-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル) ピペラジン-1-イル]-N-(trans-4-ヒドロキシ) シクロヘキシルベンズアミド、

N-ベンジル-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル) ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-アリル-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル) ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-シクロヘキシルメチル-3-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル) ピペラジン-1-イル]-N-[(4-トリフルオロメチルビフェニル-2-イル) メチル] ベンズアミド、

N-シンナミル-N-シクロヘキシルメチル-3-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル) ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-クロチル-N-シクロヘキシルメチル-3-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル) ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-ベンジル-N-シクロヘキシルメチル-3-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル) ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-シクロヘキシルメチル-3-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル) ピペラジン-1-イル]-N-プロパルギルベンズアミド、

N-シクロヘキシルメチル-3-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル) ピペラジン-1-イル]-N-(2-トリフルオロメチルベンジル) ベンズアミド、

N-シクロヘキシルメチル-3-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル) ピペラジン-1-イル]-N-(3-トリフルオロメチルベンジル) ベンズアミド、

N-シクロヘキシルメチル-3-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル) ピペラジン-1-イル]-N-(4-トリフルオロメチルベンジル) ベンズアミド、

N-シクロヘキシルメチル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-[(ピリジン-3-イル)メチル]ベンズアミド、

N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N-シクロヘキシルメチル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-シクロヘキシルメチル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-(ピペリジン-4-イル)ベンズアミド、

N-シクロヘキシル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-イソプロピル-4-メトキシベンズアミド、

N-ベンジル-N-シクロヘキシル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-4-メトキシベンズアミド、

N-ベンジル-4-クロロ-N-シクロヘキシル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-シクロヘキシル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-イソプロピル-4-メチルベンズアミド、

N-ベンジル-N-シクロヘキシル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-4-メチルベンズアミド、

3-[4-[3,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-プロピル]ピペラジン-1-イル]-N-シクロヘキシル-N-イソプロピルベンズアミド、

N-アリル-3-[4-[3,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-プロピル]ピペラジン-1-イル]-N-シクロヘキシルベンズアミド、

N-シクロヘキシル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-イソプロピル-2-メチルベンズアミド、

N-ベンジル-N-シクロヘキシル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-2-メチルベンズアミド、

N-アリル-N-シクロヘキシル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-2-メチルベンズアミド、

N-アリル-N-シクロヘキシル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロ

ロピル) ピペラジン-1-イル]-2-メトキシベンズアミド、

N-ベンジル-N-シクロヘキシル-3-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル) ピペラジン-1-イル]-2-メトキシベンズアミド、

N-アリル-2-クロロ-N-シクロヘキシル-3-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル) ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-アリル-N-シクロヘキシル-5-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル) ピペラジン-1-イル]-2-フルオロベンズアミド、

N-ベンジル-N-シクロヘキシル-5-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル) ピペラジン-1-イル]-2-フルオロベンズアミド、

N-シクロヘキシル-5-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル) ピペラジン-1-イル]-N-メチル-2-メチルベンズアミド、

N-ベンジル-5-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル) ピペラジン-1-イル]-N-イソプロピル-2-メチルベンズアミド、

N-アリル-N-シクロヘキシル-5-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル) ピペラジン-1-イル]-2-メチルベンズアミド、

N-ベンジル-N-シクロヘキシル-5-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル) ピペラジン-1-イル]-2-メチルベンズアミド、

N-シクロヘキシル-5-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル) ピペラジン-1-イル]-N-イソプロピル-2-メチルベンズアミド、

N-ベンジル-2-クロロ-N-シクロヘキシル-5-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル) ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-アリル-2-クロロ-N-シクロヘキシル-5-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル) ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-アリル-N-シクロヘキシル-5-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル) ピペラジン-1-イル]-2-イソプロピルベンズアミド、

N-ベンジル-N-シクロヘキシル-5-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル) ピペラジン-1-イル]-2-イソプロピルベンズアミド、

N-ベンジル-N-シクロヘキシル-5-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル) ピペラジン-1-イル]-2-メトキシベンズアミド、

N-シクロヘキシル-5-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-2-メトキシ-N-メチルベンズアミド、

N-シクロヘキシル-5-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-イソプロピル-2-メトキシベンズアミド、

N-ベンジル-5-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-イソプロピル-2-メトキシベンズアミド、

N-ベンジル-N-シクロヘキシル-5-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-2-イソプロピルオキシベンズアミド、

N-アリル-2-シアノ-N-シクロヘキシル-5-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-ベンジル-2-シアノ-N-シクロヘキシル-5-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-ベンジル-N-シクロヘキシル-5-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド、

N-アリル-N-シクロヘキシル-3-[1-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]ベンズアミド、

N-アリル-N-シクロヘキシル-3-[1-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド、

N-ベンジル-N-シクロヘキシル-4-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-アリル-N-シクロヘキシル-4-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-3-フルオロベンズアミド、

N-アリル-2-クロロ-N-シクロヘキシル-4-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-アリル-N-シクロヘキシル-2-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-ベンジル-N-シクロヘキシル-5-[4-(2,2-ジフェニルエチル)ピペラジン-1-イル]-2-メチルベンズアミド、

N-アリル-N-シクロヘキシル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロ

ロピル) ピペラジン-1-イル]-5-メトキシベンズアミド、

N-アリル-N-シクロヘキシル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル) ピペラジン-1-イル]-5-ヒドロキシベンズアミド、

N-アリル-N-シクロヘキシル-3-[4-[4-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-ベンジル-N-シクロヘキシル-3-[4-[4-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-アリル-N-シクロヘキシル-4-[4-[4-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-アリル-N-シクロヘキシル-3-フルオロ-4-[4-[4-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-アリル-N-シクロヘキシル-4-[4-[4,4-ジフェニル-4-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)ブチル]ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

7-ベンジル-2-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-5,6-ジヒドロ-7H-1,7-ナフチリジン-8-オン、

2-ベンジル-7-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-2,6-ナフチリジン-1-オン、

2-ベンジル-5-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-2,6-ナフチリジン-1-オン、

6-ベンジル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-7,8-ジヒドロ-6H-1,6-ナフチリジン-5-オン、

N-ベンジル-N-シクロヘキシル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-6-メチルニコチンアミド、

N-ベンジル-N-シクロヘキシル-2-[4-(3,3-ジフェニル-1-

プロピル) ピペラジン-1-イル] - 5-メチルイソニコチンアミド、

N-ベンジル-N-シクロヘキシル-2-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル) ピペラジン-1-イル] - 3-メチルイソニコチンアミド、

N-アリル-N-シクロヘキシル-2-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル) ピペラジン-1-イル] - 5-メチルイソニコチンアミド、

N-アリル-N-シクロヘキシル-2-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル) ピペラジン-1-イル] - 3-メチルイソニコチンアミド、

N-アリル-N-シクロヘキシル-3-メチル-2-[4-[3-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル) - 9H-フルオレン-9-イル] プロピル] ピペラジン-1-イル] イソニコチンアミド、

N-アリル-N-シクロヘキシル-6-[4-[4-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル) - 9H-フルオレン-9-イル] ブチル] ピペラジン-1-イル] ニコチンアミド、

N-アリル-N-シクロヘキシル-3-メチル-2-[4-[3-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル) - 9H-キサンテン-9-イル] プロピル] ピペラジン-1-イル] イソニコチンアミド、

N-シクロヘキシル-N-プロピル-6-[4-[4-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル) - 9H-フルオレン-9-イル] ブチル] ピペラジン-1-イル] ニコチンアミド、

N-シクロヘキシル-N-(ピリジン-2-イル) メチル-6-[4-[4-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル) - 9H-フルオレン-9-イル] ブチル] ピペラジン-1-イル] ニコチンアミド、

2-シクロヘキシル-6-[4-[4-(9-カルバモイル-9H-フルオレン-9-イル) ブチル] ピペラジン-1-イル] - 2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-シクロヘキシル-6-[4-[4-(9-エチルカルバモイル-9H-フルオレン-9-イル) ブチル] ピペラジン-1-イル] - 2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

6 - [4 - [4 - (9 - ベンジルカルバモイル - 9 H - フルオレン - 9 - イル) ブチル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - オン、

6 - [4 - [4 - (9 - アリルカルバモイル - 9 H - フルオレン - 9 - イル) ブチル] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - シクロヘキシル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - オン、

2 - シクロヘキシル - 6 - [4 - [4 - [9 - [アリル - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)] カルバモイル - 9 H - フルオレン - 9 - イル] ブチル] ピペラジン - 1 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - オン、

2 - シクロヘキシル - 6 - [4 - [4 - [9 - [ベンジル - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)] カルバモイル - 9 H - フルオレン - 9 - イル] ブチル] ピペラジン - 1 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - オン、

2 - シクロヘキシル - 6 - [4 - [4 - [9 - [メチル - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)] カルバモイル - 9 H - フルオレン - 9 - イル] ブチル] ピペラジン - 1 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - オン、

2 - シクロヘキシル - 6 - [4 - [4 - [5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) - 5 H - ジベンゾスベラン - 5 - イル] - ブチル] ピペラジン - 1 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - オン、

2 - (ピリジン - 2 - イル) メチル - 7 - [4 - [4 - [9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) - 9 H - フルオレン - 9 - イル] ブチル] ピペラジン - 1 - イル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、

2 - (ピリジン - 2 - イル) メチル - 7 - [4 - [3 - [9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) - 9 H - フルオレン - 9 - イル] プロピル] ピペラジン - 1 - イル] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、

2 - シクロヘキシル - 6 - [4 - [2 - [9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) - 9 H - フルオレン - 9 - イル] エチル] ピペラジン - 1 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 1 - オン、

8 - クロロ - 2 - (3 - メトキシベンジル) - 7 - [4 - [4 - [9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチルカルバモイル) - 9 H - フルオレン - 9 - イル] -

ブチル] ピペラジン-1-イル] - 3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2-シクロヘキシル-6-[4-[4-(9-エトキシカルボニル-9H-フルオレン-9-イル)-ブチル] ピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

6-[4-[4-(9-カルボキシ-9H-フルオレン-9-イル)-ブチル] ピペラジン-1-イル] - 2-シクロヘキシル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

9H-フルオレン-9-カルボン酸 [3-[4-(2-シクロヘキシル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル) ピペラジン-1-イル] プロピル] アミド、

9-[2-[4-(2-シクロヘキシル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル) ピペラジン-1-イル] エトキシ]-9H-フルオレン-9-カルボン酸 (2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミド、

2-シクロヘキシル-6-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-チオキサンテン-9-イル] ブチル] ピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-ベンジル-6-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル] ブチル] ピペラジン-1-イル] - 3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン、

2-シクロヘキシル-6-[4-[4-[10-オキソ-9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9, 10-ジヒドロ-10 λ^4 -チオキサンテン-9-イル] ブチル] ピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-シクロヘキシル-6-[4-[4-[10, 10-ジオキソ-9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9, 10-ジヒドロ-10 λ^6 -チオキサンテン-9-イル] ブチル] ピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン、

2-ベンジル-7-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカ

ルバモイル) - 9H-フルオレン-9-イル] ブチル] ピペラジン-1-イル]
- 2H-フタラジン-1-オン、

2-ベンジル-7-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカル
ルバモイル) - 9H-キサンテン-9-イル] ブチル] ピペラジン-1-イル]
- 2H-フタラジン-1-オン、

2-ベンジル-7-[4-[3-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカル
ルバモイル) - 9H-フルオレン-9-イル] プロピル] ピペラジン-1-イ
ル] - 2H-フタラジン-1-オン、

2-ベンジル-7-[4-[3-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカル
ルバモイル) - 9H-キサンテン-9-イル] プロピル] ピペラジン-1-イ
ル] - 2H-フタラジン-1-オン、

2-(テトラヒドロピラン-2-イル) メチル-7-[4-[4-[9-(2,
2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル) - 9H-フルオレン-9-イル] ブ
チル] ピペラジン-1-イル] - 2H-フタラジン-1-オン、

2-(テトラヒドロピラン-2-イル) メチル-7-[4-[4-[9-(2,
2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル) - 9H-キサンテン-9-イル] ブ
チル] ピペラジン-1-イル] - 2H-フタラジン-1-オン、

2-(ピリジン-2-イル) メチル-7-[4-[3-[9-(2, 2, 2-
トリフルオロエチルカルバモイル) - 9H-フルオレン-9-イル] プロピル]
ピペラジン-1-イル] - 2H-フタラジン-1-オン、

2-(ピリジン-2-イル) メチル-7-[4-[3-[9-(2, 2, 2-
トリフルオロエチルカルバモイル) - 9H-キサンテン-9-イル] プロピル]
ピペラジン-1-イル] - 2H-フタラジン-1-オン、

2-(ピリジン-3-イル) メチル-7-[4-[3-[9-(2, 2, 2-
トリフルオロエチルカルバモイル) - 9H-フルオレン-9-イル] プロピル]
ピペラジン-1-イル] - 2H-フタラジン-1-オン、

3-(4-ブromo-2-メチルフェニル) - 6-[4-(3, 3-ジフェニル
プロピル) - ピペラジン-1-イル] - 2-メチル-3H-キナゾリン-4-オ
ン、

3-ベンジル-6-[4-(3,3-ジフェニルプロピル)ピペラジン-1-イル]-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン、

3-(4-ブromo-2-メチルフェニル)-6-[4-(3,3-ジフェニルプロピル)ピペラジン-1-イル]-3H-キナゾリン-4-オン、

2-ベンジル-7-[4-(3,3-ジフェニルプロピル)ピペラジン-1-イル]-2H-フタラジン-1-オン、

N-アリル-N-シクロヘキシル-4-[4-[3-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]プロピル]ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-アリル-N-シクロヘキシル-4-[4-[4-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-キサンテン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-アリル-2-クロロ-N-シクロヘキシル-4-[4-[4-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-ベンジル-N-クロロ-4-[4-[4-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-ベンジル-N-イソプロピル-4-[4-[4-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-アリル-N-シクロヘキシル-2-メチル-3-[4-[3-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-キサンテン-9-イル]プロピル]ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-アリル-N-シクロヘキシル-4-[4-[5-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ペンチル]ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-アリル-N-シクロヘキシル-4-[4-[4-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジ

ン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンズアミド、

N-アリル-N-シクロヘキシル-2-フルオロ-4-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンズアミド、

N-ベンジル-N-(2-テトラヒドロフルフリル)-4-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-シクロヘキシル-N-(ピリジン-2-イル)メチル-4-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-シクロヘキシル-N-(2-フルフリル)-4-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-シクロヘキシル-N-(2-チエニル)メチル-4-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-アリル-N-シクロヘキシル-5-[4-[3-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]プロピル]ピペラジニル]-2-メチルベンズアミド、

N-アリル-N-シクロヘキシル-3-[4-[3-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]プロピル]ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-シクロヘキシル-3-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-(ピリジン-2-イル)メチル-2-メチルベンズアミド N-アリル-4-[4-[4, 4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-ブチル]ピペラジン-1-イル]-N-シクロヘキシルベンズアミド、

N-アリル-N-シクロヘキシル-4-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-チオキサンテン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-シクロヘキシル-3-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル) ピペラジン-1-イル]-N-[(ピリジン-2-イル) メチル] ベンズアミド、

N-アリル-3-[4-[3, 3-ビス(4-フルオロフェニル)-1-プロピル]ピペラジン-1-イル]-N-シクロヘキシルベンズアミド、

N-アリル-N-シクロヘキシル-6-[4-(3, 3-ジフェニル-プロピル) ピペラジン-1-イル] フタラミン酸-1-メチルエステル、

N-アリル-N-シクロヘキシル-3-[4-[4-[9-[アリル-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)]-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-アリル-N-シクロヘキシル-3-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]-2-メチルベンズアミド、

N-アリル-N-シクロヘキシル-2-メチル-3-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-キサンテン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-アリル-N-シクロヘキシル-2-メチル-3-[4-[3-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]プロピル]ピペラジン-1-イル]ベンズアミド、

N-アリル-N-シクロヘキシル-6-[4-(3, 3-ジフェニル-プロピル)-ピペラジン-1-イル]-2-フタラミン酸、

N-シクロヘキシル-3-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル) ピペラジン-1-イル]-N-(ピリジン-3-イル) メチル-2-メチルベンズアミド、N-シクロヘキシル-3-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル) ピペラジン-1-イル]-N-(ピリジン-4-イル) メチル-2-メチルベンズアミド、が挙げられる。

上記の一般式(I)の化合物は多くの塩基または酸と塩を形成し、この性質は純物質製造並びに医薬品としての提供形態に利用される。すなわち製造時にあっては例えば酸性とすることで水などの極性溶媒に可溶化、抽出精製がされ、好ましい物理化学的性状を示す塩の形態として単離され、医薬の用途においては、薬

学的に許容される塩の形態をとることができる。また、上記の一般式 (I) で表される化合物は遊離形態又はその塩の形態のほか、水和物又は溶媒和物として存在する場合もある。本発明の医薬の有効成分としては、上記のいずれの形態の物質を用いてもよい。

とりうる塩の形態としては、例えばリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、並びにアンモニア及び適当な無毒生アミンの塩、例えば炭素数 1～6 のアルキルアミン (例えばトリエチルアミン) 塩、炭素数 1～6 のアルカノールアミン (例えばジエタノールアミンまたはトリエタノールアミン) 塩、プロカイン塩、シクロヘキシルアミン (例えばジシクロヘキシルアミン) 塩、ベンジルアミン (例えば N-メチルベンジルアミン、N-エチルベンジルアミン、N-ベンジル-β-フェネチルアミン、N, N-ジベンジリエチレンジアミンまたはジベンジルアミン) 塩及び複素環アミン (例えばモルホリン、N-エチルピリジン) 塩、または、フッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸のようなハロゲン化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩、炭酸塩のような無機酸塩、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、シュウ酸、安息香酸、マンデル酸、酪酸、マレイン酸、プロピオン酸、蟻酸、リンゴ酸のようなカルボン酸塩、アルギニン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸塩のようなアミノ酸塩、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸塩のような有機酸塩等が挙げられ、好ましい例としては、トリフルオロ酢酸塩、塩酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、クエン酸塩などの酸付加塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩などが挙げられる。

また、溶媒和物としては、好ましくは、水和物、エタノール和物が挙げられる。

上記にあげた塩は、一方で薬理学的に許容される医薬組成物としての意義があり、医薬組成物として製剤上の利点、また、人体に投与される場合、分散性、吸収性などの面で有用性を示すものと思われる。

また、上記一般式 (I) で表される化合物は 1 又は 2 以上の不斉炭素を有する場合があり、不斉炭素に基づく立体異性体 (光学異性体又はジアステレオ異性体) として存在する場合がある。純粋な形態の立体異性体のほか、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体などを本発明の医薬の有効成分として用いてもよい。さ

らに、上記一般式 (I) で表される化合物がオレフィン性の二重結合を有する場合には、Z 体又は E 体のいずれかの幾何異性体、又はそれらの混合物として存在する場合があるが、本発明の医薬の有効成分として純粋な形態の幾何異性体又はそれらの混合物を用いてもよい。

一般式 (I) の化合物の用途／医薬組成物

本発明による一般式 (I) で表される化合物ならびにそれらの薬理学上許容される塩および溶媒和物は、肝臓におけるトリグリセリド生合成阻害作用およびアポリポプロテイン B 含有リポタンパク質分泌阻害作用を有する。従って血清トリグリセリドおよび血清アポリポプロテイン B 含有リポタンパク質を低下させることにより高脂血症（特に高 VLDL 血症）およびあるいはそれにより起こる心筋梗塞などの動脈硬化性疾患の予防または治療薬として用いられる。とりわけ、本発明による一般式 (I) で表される化合物は、肝細胞内での脂質の生合成を阻害することにより肝脂質の蓄積を生ずるような副作用を示さないと考えられる点で有利である。

よって、本発明によれば、本発明による化合物またはそれらの薬理学的に許容し得る塩もしくは溶媒和物の有効量を、薬理学上許容される担体とともに含んでなる、医薬組成物が提供される。この医薬組成物は、具体的には、アポリポプロテイン B 含有リポタンパク質分泌阻害薬、トリグリセリド生合成阻害薬、高脂血症の予防または治療薬、動脈硬化性疾患の予防または治療薬、または脾炎の予防または治療薬として用いられる。

また、本発明の別の態様によれば、本発明による化合物またはそれらの薬理学的に許容し得る塩もしくは溶媒和物の有効量を、ヒトを含む動物に投与することを含んでなる、アポリポプロテイン B 含有リポタンパク質の分泌を阻害する方法、トリグリセリド生合成を阻害する方法、高脂血症疾患の予防または治療法、動脈硬化性疾患の予防または治療法、または脾炎の予防または治療法が提供される。

更に、本発明の別の態様によれば、本発明による化合物ならびにそれらの薬理学的に許容し得る塩および溶媒和物の、アポリポプロテイン B 含有リポタンパク

質分泌阻害薬の製造のための使用、トリグリセリド生合成阻害薬の製造のための使用、高脂血症予防または治療薬の製造のための使用、動脈硬化性疾患の予防または治療薬の製造のための使用、または膵炎の予防または治療薬の製造のための使用が提供される。

本発明による化合物ならびにそれらの薬理学上許容される塩および溶媒和物は、経口または非経口（例えば、静注、筋注、皮下投与、腹腔内投与、直腸投与、経皮投与）のいずれかの投与経路で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与することができる。

従って、本発明による化合物ならびにそれらの薬理学上許容される塩および溶媒和物は、投与経路に応じて適当な剤形とされ、具体的には主として静注、筋注等の注射剤、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤、丸剤、細粒剤、トローチ錠等の経口剤、直腸投与剤、油脂性坐剤、水性坐剤等のいずれかの製剤形態に調製することができる。

これらの各種製剤は通常用いられている賦形剤、増量剤、結合剤、浸潤化剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、溶解補助剤、防腐剤、矯味矯臭剤、無痛化剤、安定化剤等を用いて常法により製造することができる。賦形剤としては、例えば乳糖、果糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ソルビット、結晶セルロースなどが、崩壊剤としては、例えば澱粉、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、炭酸マグネシウム、合成ケイ酸マグネシウム、などが、結合剤としては、例えばメチルセルロースまたはその塩、エチルセルロース、アラビアゴム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが、潤沢剤としては、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、硬化植物油などが、その他添加剤としてシロップ、ワセリン、グリセリン、エタノール、プロピレングリコール、クエン酸、塩化ナトリウム、亜硫酸ソーダ、リン酸ナトリウムなどがそれぞれ挙げられる。

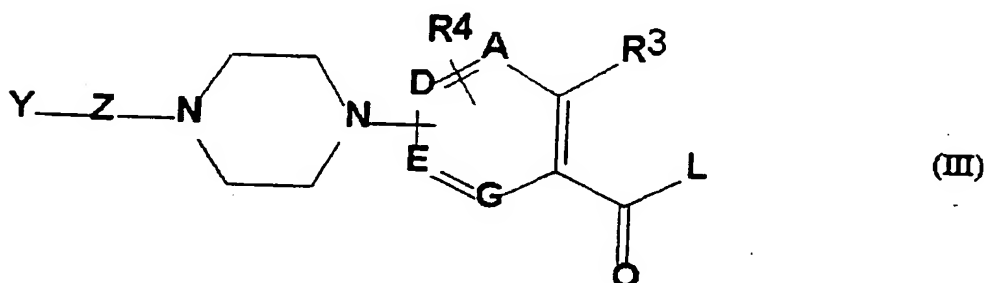
医薬組成物中の本発明による化合物の含有量は、その剤形に応じて異なるが、通常全組成物中 1 ～ 70 重量%、好ましくは 5 ～ 50 重量%、程度である。

投与量は、用法、患者の年齢、性別、疾患の相違、症状の程度等を考慮して適

宜決定されるが、高脂血症の治療のためには、通常成人1日1人当たり約0.1～5000mg、好ましくは1～600mg、の投与量であり、これを1日1回または数回に分けて投与することができる。

一般式 (III) の化合物

本発明の別の態様によれば、上記一般式 (I) の製造に好ましく用いられる化合物が提供される。その化合物は、下記の一般式 (III) で示される化合物ならびにその薬理学的に許容し得る塩および溶媒和物である。



[式中、

R³およびR⁴は、同一または異なって、
水素原子、
置換されてもよい炭素数1～6のアルキル基、
ハロゲン原子、
水酸基、

ニトリル基、

炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、

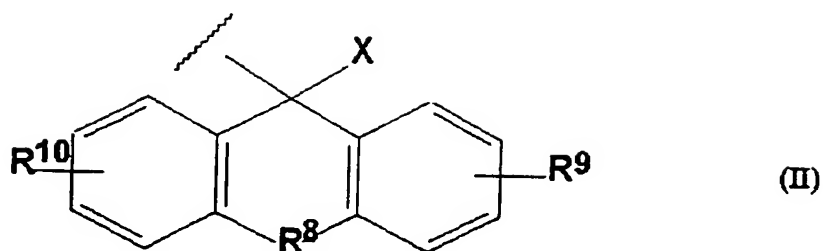
炭素数1～6のアルコキシ基、または

カルボキシ基を表し、

A、D、E、およびGは、全て炭素原子を表すか、またはそのいずれかひとつが窒素原子を表し、他の3つは炭素原子を表し、

Lは、基-O-R¹¹（ここで、R¹¹は水素原子または置換されてもよい炭素数1～6のアルキル基を表す）を表し、

Yは下記の下記の式 (II) で表される基：



(式中、

Xは、水素原子、 $-C(=O)N(R^5)R^6$ (ここで、 R^5 および R^6 は、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、置換されてもよい炭素数3-8のシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよい炭素数2-6のアルケニル、または置換されてもよい炭素数2-6のアルキニル基を表す)、または、基 $-C(=O)OR^7$ (ここで、 R^7 は、水素原子または置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基を表す)を表し、 R^8 は存在しないか、または結合、酸素原子、硫黄原子、 $-SO_2-$ 、 $-SO-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ を表し、 R^9 および R^{10} は、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、炭素数1-6のアルコキシ基、ハロゲン原子、または水酸基を表す)を表し、

Zは、 $-(CH_2)_n-$ (ここで、 n は0-6の整数を表す)、 $-O-(CH_2)_i-$ 、または $-C(=O)NH-(CH_2)_i-$ (ここで、 i は1-6の整数を表す)を表す]

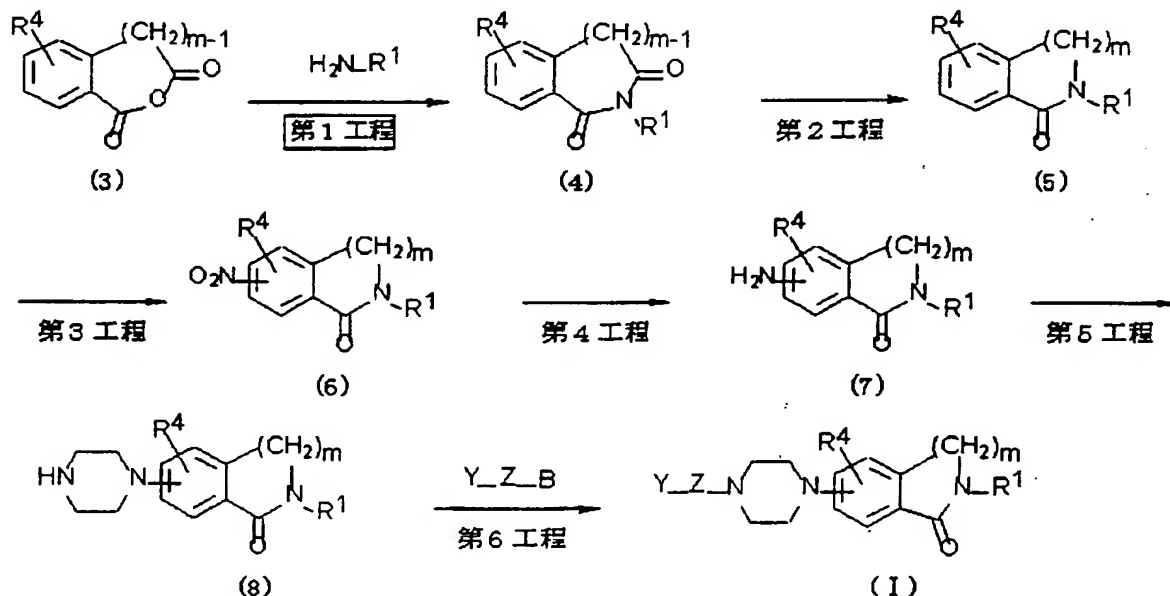
式(III)で表される化合物は、上記一般式(I)で表される化合物の合成に有用な中間体である。よって、式(III)中の置換基は一般式(I)において説明したものと基本的に同義であり、さらにその好ましい例も同様である。

一般式 (I) の化合物の合成 (その 1)

本発明による一般式 (I) の化合物のうち、 R^1 、 R^4 、 Y 、および Z が式 (I) で定義したものと同一であり、 R^2 および R^3 が基 $-(CH_2)_m-$ (ここで、 m は 1 または 2 を表す) であり、 A 、 D 、 E 、および G が全て炭素原子であり、 Q が窒素原子であり、 q が単結合である化合物は、次に示す合成法 1 - 5 により好ましく合成することができる。

なお、下記の合成において置換基上の保護基や C_{1-4} アシル基は、公知の手段を用いて必要により導入および除去することができる。

[合成法 1]



第 1 工程は酸無水物のイミド化反応である。式 (3) (式中、 R^4 および m は式 (I) で定義したものと同一意味を表わす) で表わされる化合物と、化合物： H_2N-R^1 (ここで、 R^1 は式 (I) で定義したものと同一意味を表わす) を、塩基存在下または非存在下で、反応に関与しない溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、キシレン等) 中または無溶媒で、0.5 - 48 時間、好ましくは 1 - 24 時間、50 - 200℃、好ましくは 100 - 180℃ で反応させて、式 (4) で表わされる化合物 (式中、 R^1 、 R^4 および m は式 (I) で定義したものと同一意味を表わす) を得ることができる。

第 2 工程はイミドのラクタムへの還元反応である。式 (4) で表わされる化合

物を、反応に関与しない溶媒（例えば、酢酸、N，N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエンなど）中で、還元剤（例えば、亜鉛-酢酸、スズ、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素亜鉛など）の存在下、0.5-48時間、好ましくは1-24時間、50-200℃、好ましくは80-150℃で還元反応を行い、式（5）（式中、R¹、R⁴およびmは式（I）で定義したものと同じ意味を表わす）で表わされる化合物を得ることができる。

第3工程はニトロ化反応であり、このニトロ化には一般的なニトロ化剤を使用できる。式（5）で表わされる化合物を、ニトロ化剤（好ましくは、硝酸または硝酸カリウム）と濃硫酸中で、0.5-48時間、好ましくは0.5-24時間、-20-100℃、好ましくは-20-50℃で反応させ、式（6）（式中、R¹、R⁴およびmは式（I）で定義したものと同じ意味を表わす）で表わされる化合物を得る。

第4工程において、式（6）で表わされる化合物を還元反応に付し、ニトロ基をアミノ基に変換する。パラジウム-炭素、パラジウム-黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネー・ニッケルを用いる接触還元、または、スズ、亜鉛、鉄等と酢酸等の酸を用いる還元反応、または、水素化ホウ素ナトリウム、ヒドラジンによる還元、好ましくはパラジウム-炭素、パラジウム-黒を用いる接触還元、または鉄と酢酸による還元反応を、反応に関与しない溶媒（例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N，N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン等）中で、0.5-48時間、好ましくは0.5-30時間、0-100℃、好ましくは、0-50℃で行い、式（7）（式中、R¹、R⁴およびmは式（I）で定義したものと同じ意味を表わす）で表わされる化合物とする。

第5工程はアミンのピペラジン化反応である。式（7）で表わされる化合物を、ビスクロルエチルアミン1当量-5当量と塩酸等の酸1当量-3当量の存在下または酸非存在下、反応に関与しない溶媒（例えば、n-ブタノール、キシレン、トルエン等）中で、0.5時間-7日間、好ましくは1時間-5日間、50-200℃、好ましくは60-180℃で反応させ、式（8）（式中、R¹、R⁴およびmは式（I）で定義したものと同じ意味を表わす）で表わされる化合物とす

る。

第6工程は、化合物： $Y-Z-B$ との縮合反応である。この反応は、以下の（イ）、または（ロ）の方法で行うことができる。

方法（イ）：化合物： $Y-Z-B$ （式中、 B は塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、メタンスルホニル基等の C_{1-4} アルキルスルホニル基、または p -トルエンスルホニル基等のアリールスルホニル基を表わし、 Y および Z は式（I）で定義したものと同一意味を表わす）と、式（8）で表わされる化合物とを、塩基の存在下または非存在下、反応に関与しない溶媒（例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、 N,N -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等）中で、10分〜48時間、好ましくは10分〜24時間、 $-20-150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0-100^{\circ}\text{C}$ で反応させ、式（I）（式中、 R^2 および R^3 は基 $-(CH_2)_m-$ （ここで、 m は1または2を表す）を表し、 A 、 D 、 E 、および G は全て炭素原子を表し、 Q は窒素原子を表し、 q は単結合を表し、 R^1 、 R^4 および Y は式（I）で定義したものと同一意味を表わし、 Z は $-(CH_2)_p-$ （ p は1〜6の整数を表す）を表す）で表わされる化合物を得ることができる。

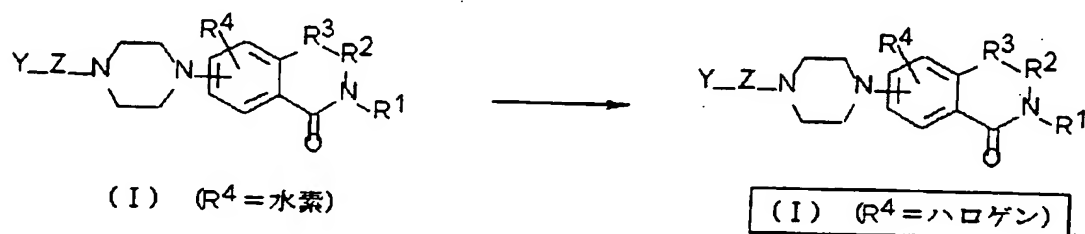
方法（ロ）：化合物： $Y-Z-B$ が、 $Y-(CH_2)_{p-1}-CHO$ （ここで、 p は1〜6の整数を表し、 Y は式（I）で定義したものと同一意味を表わす）である場合、この化合物と、式（8）で表わされる化合物とを、還元剤（例えば、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムの様な水素化金属試薬等）を1当量〜5当量用いて、酢酸、塩酸等の酸0.1当量〜5当量の存在下または非存在下、反応に関与しない溶媒（例えば、ジクロロエタン、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等）中で、0.5〜48時間、好ましくは1〜24時間、 $-20-100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0-70^{\circ}\text{C}$ で、還元的にアルキル化して、式（I）（式中、 R^2 および R^3 は基 $-(CH_2)_m-$ （ここで、 m は1または2を表す）を表し、 A 、 D 、 E 、および G は全て炭素原子を表し、 Q は窒素原子を表し、 q は単結合を表し、 R^1 、 R^4 および Y は式（I）で定義したものと同一意味を表わし、 Z は $-(CH_2)_p-$ （ここで、 p は1〜6の整数を表す）を表す）で表わされる化合物を得ることができる。

上記式(5)で表される化合物であって、 R^2 および R^3 が基 $-CH_2CH_2-$ で表わされる化合物は、薬学雑誌、96、176-179(1976)記載の方法によっても合成できる。

合成法1の上記反応中で用いられる塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジンなどが挙げられ、0.1当量-5当量用いることが好ましい。

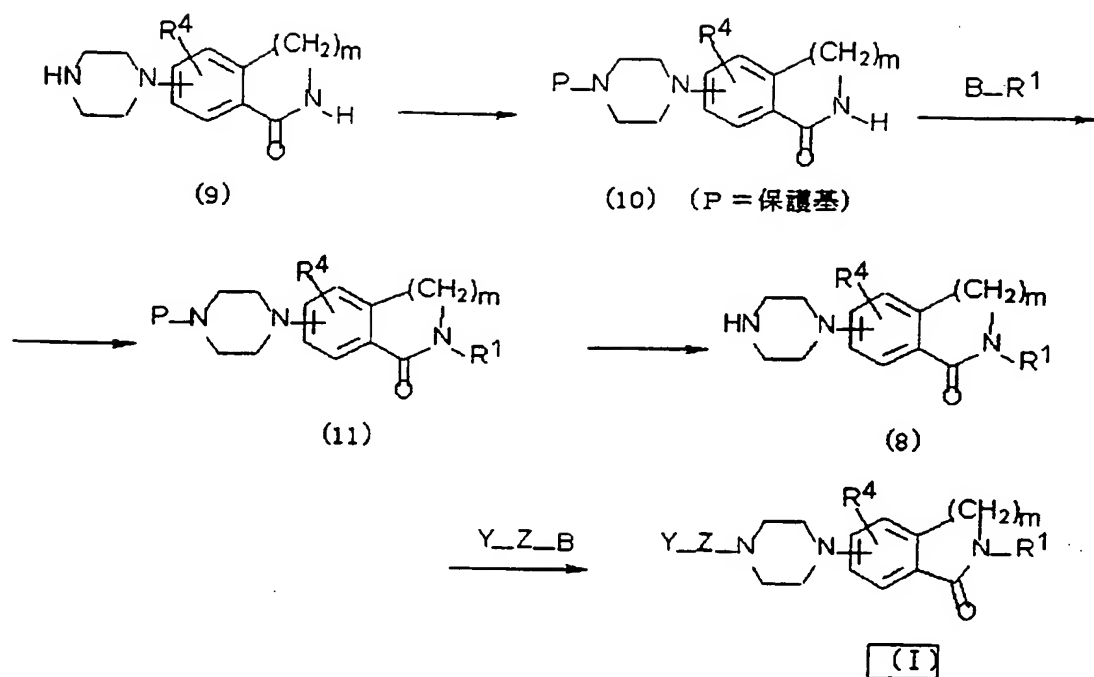
[合成法2]

また、式(I)で表わされる化合物のうち、 R^4 がハロゲン原子である化合物は、下記に示される通り、 R^4 が水素原子である対応する化合物をハロゲン化することで製造することができる。



具体的には、式(I) (式中、 R^1 、YおよびZは式(I)で定義したものと同じ意味を表し、 R^2 および R^3 は基 $-(CH_2)_m-$ (ここで、mは1または2を表す)を表し、 R^4 は水素原子を表す)の化合物を、ラジカル開始剤 (例えば、N-ハロこはく酸イミド、好ましくはN-クロロこはく酸イミド、N-ブromoこはく酸イミド等) とともに、好ましくは2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル0.01当量-3当量の存在下、反応に関与しない溶媒 (例えば、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、ベンゼン等) 中で、0.5-48時間、好ましくは1-24時間、 $-20-150^{\circ}C$ 、好ましくは $0-120^{\circ}C$ でハロゲン化して、式(I) (但し、 R^4 がハロゲン原子を表す)で表される化合物を得ることができる。

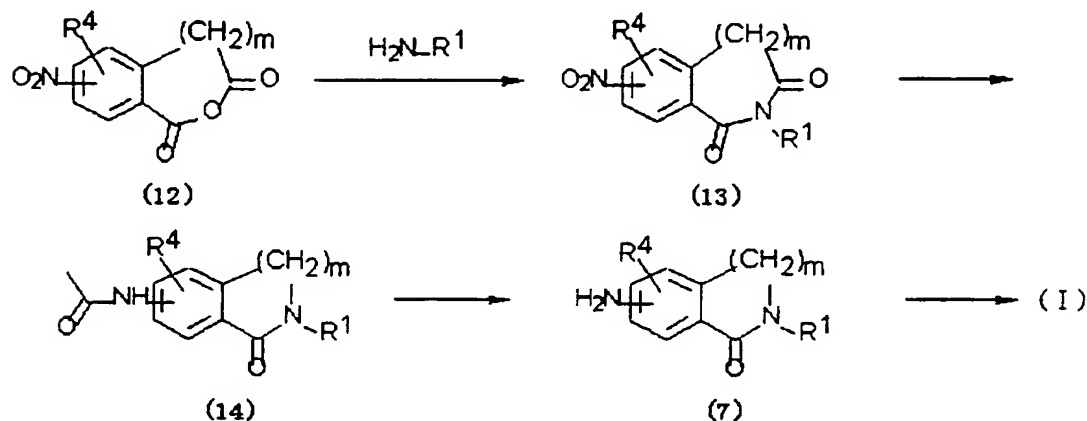
[合成法3]



具体的には、式(9) (式中、 R^4 および m は式(I)で定義したものと同一意味を表わす)で表わされる化合物のピペラジン部分を保護基で保護し、その後 J. Med. Chem. 39, 4583-4591頁, 1996に記載の方法に準じて反応を行う。ピペラジンの保護基としては、ペプチド合成に用いられる通常の保護基が使用でき、好ましくはt-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、アリルオキシカルボニル基、トリチル基等を用いる。まず、式(9)で表わされる化合物を、通常の方法によりピペラジン部分を保護して、式(10) (式中、 R^4 および m は式(I)で定義したものと同一意味を表し、 P はアミノ基の保護基を表す)で表される化合物とする。次に、式(10)で表わされる化合物と、 $B-R^1$ (B および R^1 は前記の意味を表す)とを、前記の文献記載の方法に準じて反応させ、式(11) (式中、 R^1 、 R^4 および m は式(I)で定義したものと同一意味を表し、 P はアミノ基の保護基を表す)で表される化合物とする。そして、式(11)の保護基を通常の方法で脱保護することにより、式(8)で表される化合物とする。さらに、式(8)で表される化合物と、化合物： $Y-Z-B$ (Y 、 Z 、および B は前記の意味を表わす)との縮合反応を、合成法1の第6工程の方法に準じて行い、式

(I) (但し、 R^2 および R^3 が基 $-(CH_2)_m-$ (ここで、 m は1または2を表す)を表し、A、D、E、およびGが全て炭素原子を表し、Qが窒素原子を表し、 q が単結合を表し、 R^1 、 R^4 、YおよびZが式(I)で定義したものと同じ意味を表す)で表される化合物を得ることができる。

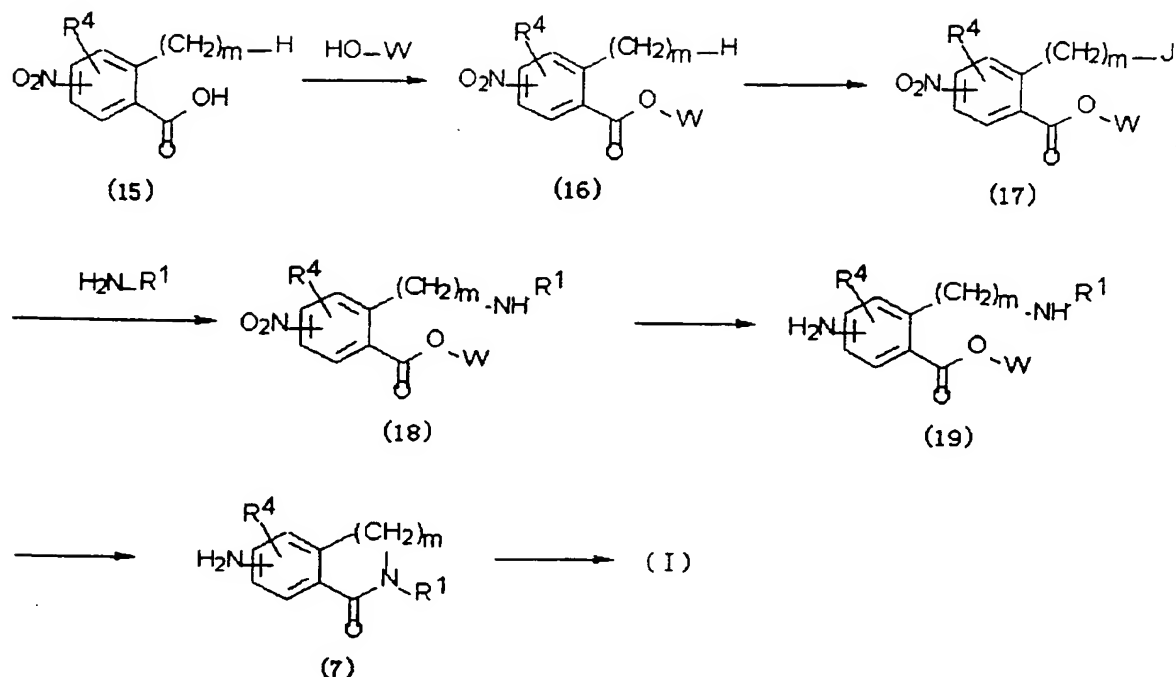
[合成法4]



式(12) (式中、 m は1-2の整数を表し、 R^4 は式(I)で定義したものと同じ意味を表す)で表わされる化合物と、前記化合物： H_2N-R^1 とを合成法1の第1工程の方法により反応させ、式(13)で表わされる化合物とする。次に、式(13)で表わされる化合物を、合成法1の第2工程における亜鉛と酢酸を用いる還元反応に付し、式(14)で表わされる化合物とする。そして、得られたアセトアミドを、酸性条件で加水分解することにより、式(7)で表わされる化合物とする。以下、合成法1の第5工程以降の方法に従って、式(I) (但し、 R^2 および R^3 が基 $-(CH_2)_m-$ (ここで、 m は1または2を表す)を表し、A、D、E、およびGが全て炭素原子を表し、Qが窒素原子を表し、 q が単結合を表し、 R^1 、 R^4 、YおよびZが式(I)で定義したものと同じ意味を表す)で示される化合物を得ることができる。

[合成法5]

式(I)で表される化合物のうち、 R^1 が置換されてもよいフェニル基または置換されてもよい飽和または不飽和の2個以下のヘテロ原子を含有する5ないし6員の複素環で表される化合物は、下記の方法により好ましく製造される。



式(15) (式中、 m 、 R^4 は式(I)で定義したものと同一意味を表す)で表される化合物と、化合物： W-OH (式中、 W は C_{1-6} アルキル基を表す)とを、日本化学会編、第4版「実験化学講座22」(丸善株式会社出版)、43-47頁に記載される方法に準じてエステル化して、式(16) (式中、 m 、 R^4 は式(I)で定義したものと同一意味を表す)で表される化合物とする。次いで、日本化学会編、第4版「実験化学講座19」(丸善株式会社出版)、422-438頁に記載される方法に準じてハロゲン化して、式(17) (式中、 J はハロゲン原子を表し、 m 、 R^4 および W は前記の意味を表す)で表される化合物とする。次に、式(17)で表される化合物と、前記化合物： $\text{H}_2\text{N-R}^1$ とを、塩基の存在下または非存在下、反応に関与しない溶媒(例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、 N 、 N -ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン等)中で、10分-48時間、好ましくは10分-24時間、 $-20-150^\circ\text{C}$ 、好ましくは $0-100^\circ\text{C}$ で反応させ、式(18) (式中、 m 、 R^1 、 R^4 および W は前記の意味を表す)で表される化合物とする。次いで、この式(18)の化合物を、合成法1の第4工程のパラジウム-炭素を用いる還元反応に付し、式(19) (式中、 m 、 R^1 、 R^4 および W は前記の意味を表す)で表される化合物とする。そして、式(19)で表される化合物を、塩基または酸の存在下または非存在下、反応

に関与しない溶媒（例えば、エタノール、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、トルエン等）中で、10分-48時間、好ましくは10分-24時間、-20-150℃、好ましくは0-100℃で反応させ、式（7）（式中、m、R¹およびR⁴は前記の意味を表す）で表される化合物とする。得られた式（7）で表される化合物を、合成法1の第5工程以降の方法に従って、式（I）（但し、R¹が置換されてもよいフェニル基または置換されてもよい飽和または不飽和の2個以下のヘテロ原子を含有する5ないし6員の複素環を表す）で示される化合物を得ることができる。

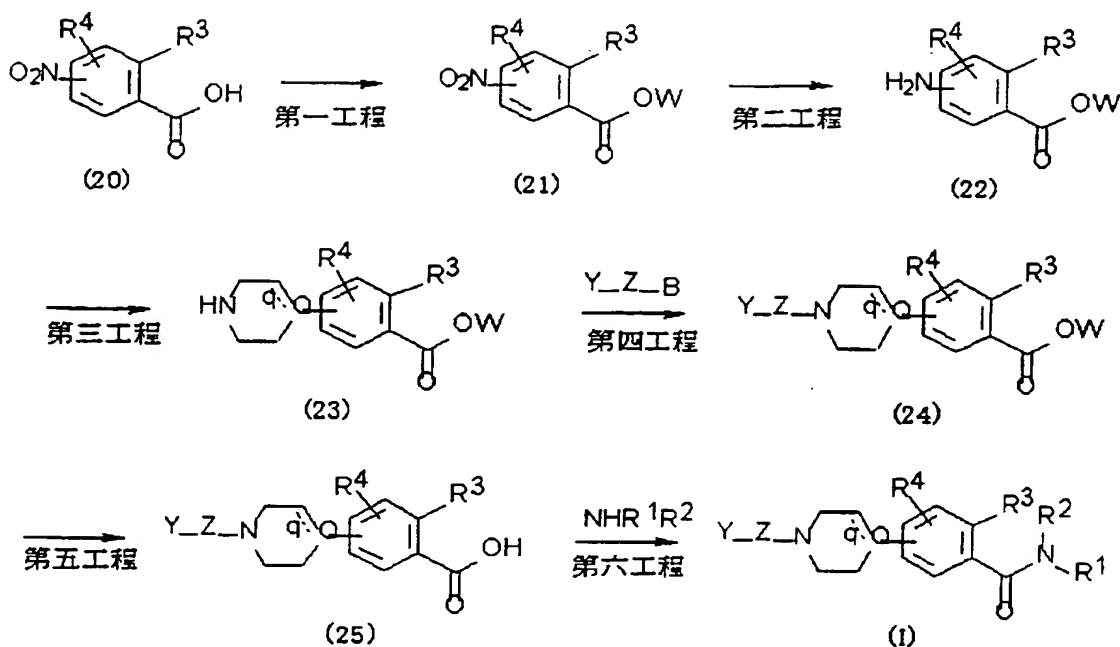
一般式（I）の化合物の合成（その2）

本発明による一般式（I）の化合物のうち、R¹、R⁴、YおよびZが式（I）で定義したものと同一意味を表し、R²およびR³は式（I）で定義したものと同一意味を表すが但し互いに結合して環を形成せず、A、D、E、およびGが全て炭素原子であり、Qが窒素原子または炭素原子である化合物は次に示す合成法6-14により好ましく合成することができる。

なお、下記の合成において置換基上の保護基や炭素数1-4のアシル基は、公知の手段を用いて必要により導入、除去することができる。

〔合成法6〕

一般式（I）（式中、R¹、R⁴、YおよびZは、式（I）で定義したものと同一意味を表し、R²およびR³は式（I）で定義したものと同一意味を表すが但し互いに結合して環を形成せず、A、D、EおよびGが全て炭素原子であり、Qが窒素原子を表し、qが単結合を表す）で表される化合物の場合は、以下の方法により好ましく製造される。



第一工程はカルボン酸のエステル化反応である。式(20) (式中、 R^3 、 R^4 は式(I)で定義したものと同一意味を表す)で表される化合物を、塩酸、硫酸等の酸存在下、メタノール、エタノール等のアルコール中で1時間～1日加熱する方法、または1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルイミダゾール等によりカルボン酸を活性エステルとした後に、メタノール、エタノール等のアルコール中で1時間～1日、常温～加温の範囲で反応を行い、式(21) (式中、Wは炭素数1～6のアルキル基を表し、 R^3 、 R^4 は式(I)で定義したものと同一意味を表す)で表される化合物を得ることができる。

第二工程はニトロ基のアミノ基への還元反応である。式(21)で表される化合物を、パラジウム-炭素、パラジウム-黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネ-ニッケルを用いる接触還元、または、スズ、亜鉛、鉄等と酢酸等の酸を用いる還元反応、または、水素化ホウ素ナトリウム、ヒドラジンによる還元、好ましくはパラジウム-炭素、パラジウム-黒を用いる接触還元、あるいは鉄と酢酸による還元反応を、反応に関与しないメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン等の溶媒中で1時間～1日、常温～加温の範囲で反応を行い、式(22) (式中、W、 R^3 および R^4 は前記の意味を表す)で表される化合物を得ることができる。

第三工程はアミンのピペラジン化反応である。式(22)で表される化合物を、ビスクロロエチルアミン1-5当量と塩酸等の酸1-3当量の存在あるいは非存在下、反応に関与しないn-ブタノール、キシレン、トルエン等の溶媒中で0.5時間-7日間、50-200℃の範囲で反応を行い、式(23)(式中、Qは窒素原子を表し、qは単結合を表し、W、R³およびR⁴は前記の意味を表す)で表される化合物を得ることができる。

第四工程はY-Z-Bとの縮合反応である。この反応は以下の2通りの方法で行うことができる。

(イ) 化合物: Y-Z-B(式中、Bは塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、またはメタンスルホニル基等の炭素数1-4アルキルスルホニル基、あるいはp-トルエンスルホニル基等のアリールスルホニル基を表し、Y、Zが式(I)で定義したものと同一意味を表す)と、式(23)で表される化合物とをピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジン、炭酸カリウム等の塩基の存在下あるいは非存在下、反応に関与しないジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中で、10分-2日間、0-100℃の範囲で反応させ、式(24)(式中、Q、q、Y、Z、W、R³およびR⁴は前記の意味を表す)で表される化合物を得ることができる。

(ロ) 化合物: Y-Z-BがY-(CH₂)_(p-1)-CHO(式中、pは1-6の整数を表し、XおよびYは一般式(I)で定義したものと同一意味を表す)である場合、式(23)で表される化合物と水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムのような水素化金属試薬等の還元剤1-5当量を用いて、酢酸、塩酸等の酸0.1-5当量の存在下あるいは非存在下、反応に関与しないジクロロメタン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中で、10分-2日間、-20-100℃で還元的にアルキル化し、式(24)(式中、Q、q、Y、Z、W、R³およびR⁴は前記の意味を表す)で表される化合物を得ることができる。

第五工程はエステルの加水分解反応である。式(24)で表される化合物を、

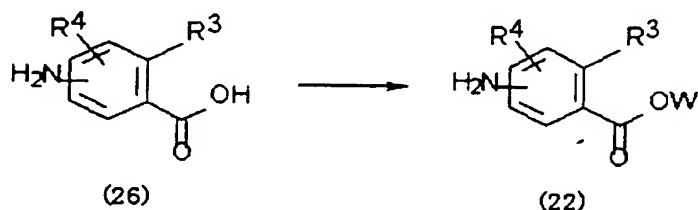
水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ水溶液を用いて、反応に関与しないメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の溶媒中で、10分～2日間、室温～100℃で加水分解を行い式(25)(式中、Q、q、Y、Z、W、R³およびR⁴は前記の意味を表す)で表される化合物を得ることができる。

第六工程はカルボン酸のアミド化反応である。この反応は以下の2通りの方法で行うことができる。

(イ) 式(25)で表される化合物を塩化チオニル、塩化オキザリル等を用いて、反応に関与しないジクロロメタン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中で、10分～5時間、常温～加温の範囲で反応させて酸ハロゲン化物とした後、NHR¹R²(ここで、R¹およびR²は前記の意味を表す)を1～10当量用いて、ピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン等の塩基存在下、あるいは非存在下、10分～2日間、常温～加温の範囲で反応を行い、一般式(I)(式中、R¹、R⁴、YおよびZは、式(I)で定義したものと同一意味を表し、R²およびR³は、式(I)で定義したものと同一意味を表すが、但し互いに結合して環を形成せず、A、D、E、およびGが全て炭素原子であり、Qが窒素原子を表し、qが単結合を表す)で表される化合物を得ることができる。

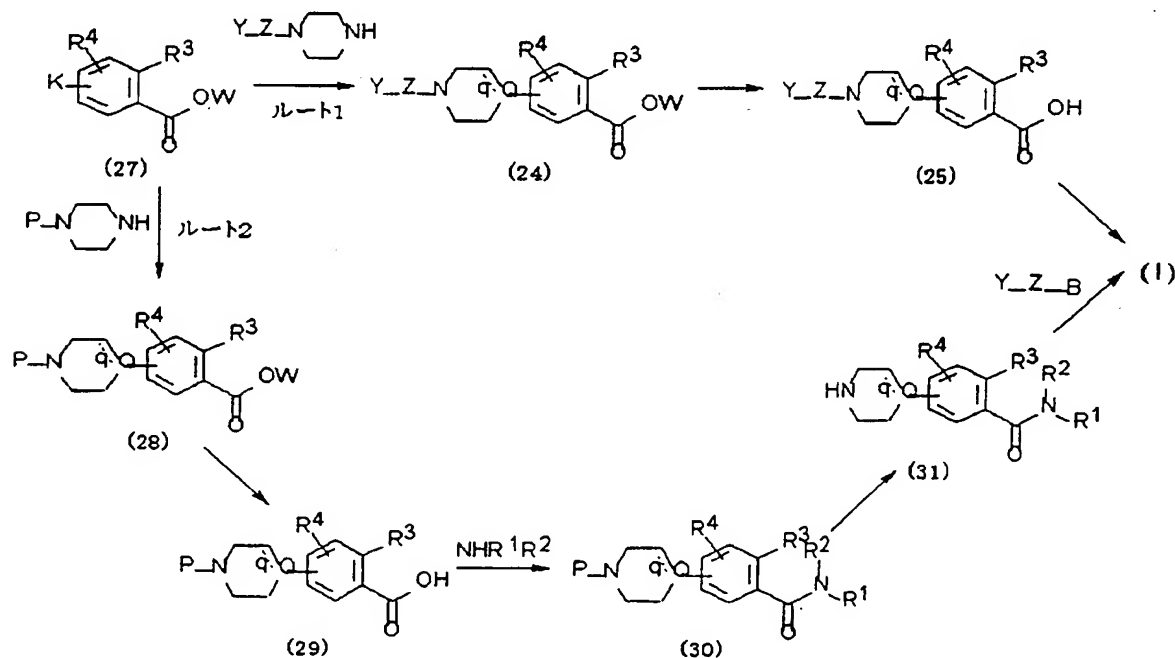
(ロ) 式(25)で表される化合物を、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩(BOP試薬)等を用いて、ピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン等の塩基存在下あるいは非存在下、反応に関与しないジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中で、10分～1日間、常温～加温の範囲で反応を行いカルボン酸を活性化した後、NHR¹R²(R¹、R²は前記の意味を表す)を1～10当量用いて、10分～2日間、常温～加温の範囲で反応を行い、一般式(I)(式中、Qは窒素原子を表し、qは単結合を表し、Y、Z、R¹、R²、R³およびR⁴は前記の意味を表す)で表される化合物を得ることができる。

上記式(22) (式中、W、R¹およびR⁴は前記の意味を表す)で表される化合物は、以下の方法によっても合成できる。即ち、下記の式(26) (式中、R³およびR⁴は式(I)で定義したものと同じで表す)で表される化合物のカルボン酸を、塩酸、硫酸等の酸存在下、メタノール、エタノール等のアルコール中で、1時間〜1日加熱する方法によりエステル化することによって、式(22)で表される化合物を得ることができる。



[合成法7]

また、一般式(I) (式中、R¹、R⁴、YおよびZは、式(I)で定義したものと同一意味を表し、R²およびR³は式(I)で定義したものと同一意味を表すが但し互いに結合して環を形成せず、A、D、E、およびGが全て炭素原子であり、Qが窒素原子を表し、qが単結合を表す)で表される化合物の場合は以下の方法により好ましく製造される。



すなわち、ルート1で示すように、式(27) (式中、Kはハロゲン原子を表

し、Wは前記の意味を表す)で表される化合物を、化合物: Y-Z-ピペラジン(式中、Y、Zは式(I)で定義したものと同一意味を表す)と、無溶媒またはジメチルスルホキシド、キシレン等の反応に関与しない溶媒中で、1時間-2日間、50-200℃で反応を行うか、または、式(27)で表される化合物を、化合物: Y-Z-ピペラジンと、酢酸パラジウム等の金属試薬と、BINAPまたは炭酸セシウム等とを、トルエン、キシレン等の反応に関与しない溶媒中で、1時間-2日間、50-200℃で反応させ、式(24)(式中、W、R¹、R⁴、Y、Z、Qおよびqは前記の意味を表す)で表される化合物とする。

さらに、合成法6に記載の第五工程および第六工程を行うことにより、一般式(I)(式中、Y、Z、R¹、R²、R³およびR⁴は、前記の同一意味を表し、A、D、EおよびGが全て炭素原子であり、Qが窒素原子を表し、qが単結合を表す)で表される化合物へ導くことができる。

また、ルート2で示すように、式(27)(式中、Kはハロゲン原子を表し、Wは前記の意味を表す)で表される化合物と、化合物: P-ピペラジン(式中、Pはペプチド合成に用いられる通常の保護基、好ましくはt-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、アリルオキシカルボニル基、トリチル基を表す)とを、無溶媒またはジメチルスルホキシド、キシレン等の反応に関与しない溶媒中で、1時間-2日間、50-200℃で反応を行うか、または式(27)(式中、Kはハロゲン原子を表し、Wは前記の意味を表す)で表される化合物と、化合物: P-ピペラジン(式中、Pは前記の意味を表す)とを酢酸パラジウム等の金属試薬と、BINAPまたは炭酸セシウム等とを、トルエン、キシレン等の反応に関与しない溶媒中で、1時間-2日間、50-200℃で反応させ、式(28)(式中、Q、q、W、P、R¹およびR⁴は前記の意味を表す)で表される化合物を得ることができる。

式(28)で表される化合物を、合成法6に記載の第五工程の方法に従い、式(29)(式中、Q、q、P、R¹およびR⁴は前記の意味を表す)で表される化合物へ導くことができる。

式(29)で表される化合物を、合成法6に記載の第六工程の方法に従い、式

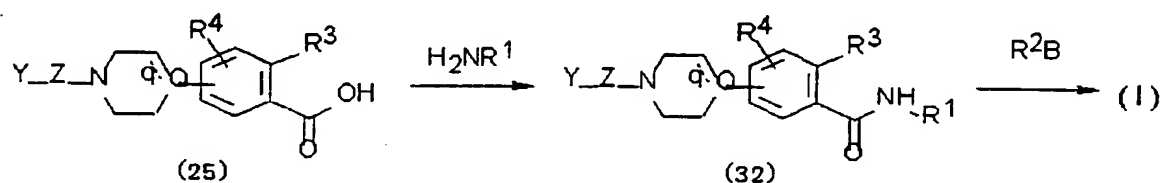
(30) (式中、Q、q、P、R¹、R²、R³およびR⁴は前記の意味を表す) で表される化合物へ導くことができる。

式(30)で表される化合物の保護基を通常の方法で脱保護することにより、式(31) (式中、Q、q、P、R¹、R²、R³およびR⁴は前記の意味を表す) で表される化合物へ導くことができる。

式(31)で表される化合物を、合成法6に記載の第四工程の方法に従い、化合物: Y-Z-B (式中、Y、ZおよびBは前記の意味を表す) と縮合反応させ、一般式(I) (式中、Y、Z、R¹、R²、R³およびR⁴は前記の意味を表し、A、D、E、およびGが全て炭素原子であり、Qが窒素原子を表し、qが単結合を表す) で表される化合物へ導くことができる。

[合成法8]

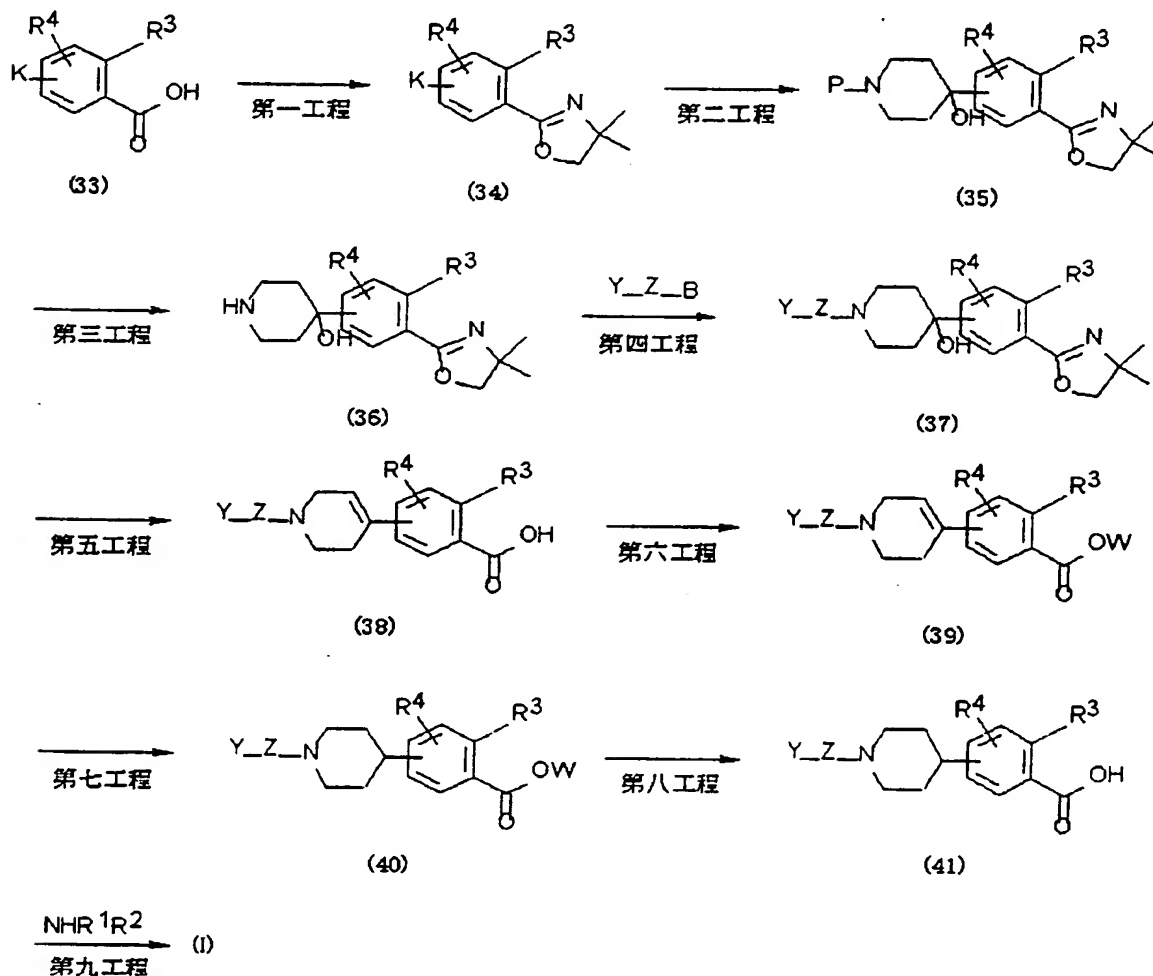
また、一般式(I)で表される化合物のうち、R¹、R⁴、YおよびZは、式(I)で定義したものと同じ意味を表し、R²およびR³は式(I)で定義したものと同じ意味を表すが但し互いに結合して環を形成せず、A、D、E、およびGが全て炭素原子であり、Qが窒素原子であり、qが単結合である化合物は、以下の方法によっても好ましく製造される。



すなわち、式(25) (式中、Q、q、Y、Z、R³およびR⁴は、式(I)において定義したものと同じ意味を表す) で表される化合物を、合成法6に記載の第六工程の方法に従い、一級アミンH₂NR¹ (ここで、R¹は式(I)において定義したものと同じ意味を表す) とアミド化反応させ、式(32) (式中、Q、q、Y、Z、R¹、R³およびR⁴は前記の意味を表す) とした後に、化合物: R²-B (B、R²は前記の意味を表す) によるアミド窒素のアルキル化を行い、一般式(I) (式中、Q、q、Y、Z、R¹、R²、R³およびR⁴は前記の意味を表す) で表される化合物を得ることができる。

[合成法9]

一般式 (I) で表される化合物のうち、 R^1 、 R^4 、Y および Z は、式 (I) で定義したものと同一意味を表し、 R^2 および R^3 は式 (I) で定義したものと同一意味を表すが但し互いに結合して環を形成せず、A、D、E、および G が全て炭素原子であり、Q が炭素原子であり、q が単結合である化合物は、以下の方法により好ましく製造される。



第一工程はカルボン酸のオキサゾール誘導体としての保護である。式 (33) (式中、K はハロゲン原子を表し、 R^3 、 R^4 は式 (I) において定義したものと同一意味を表す) で表される化合物を、J. Org. Chem., 44, 1533 頁, 1979. 記載の方法に従い、式 (34) (式中、K、 R^3 、 R^4 は前記の意味を表す) で表される化合物を得ることができる。

第二工程はピペリジン側鎖の導入反応である。式 (34) で表される化合物を、

テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ベンゼン等の反応に関与しない溶媒中で、 $-70-0^{\circ}\text{C}$ の冷却下、*n*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム等のアルキルリチウム試薬、またはアルキルマグネシウム試薬を加え、5分-2時間反応を行った後に、通常の保護基で保護された4-ピペリドンを加え、 $0-100^{\circ}\text{C}$ で1時間-1日間反応を行い、式(35) (式中、 R^3 、 R^4 前記の意味を表し、*P*はペプチド合成に用いられる通常の保護基、好ましくは*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、アリルオキシカルボニル基、トリチル基を表す) で表される化合物を得ることができる。

第三工程はアミン保護基の除去である。式(35) で表される化合物の保護基を通常の方法で脱保護することにより、式(36) (式中、 R^3 、 R^4 は前記の意味を表す) で表される化合物を得ることができる。

第四工程は、化合物： $Y-Z-B$ (式中、*B*は塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、またはメタンスルホニル基等の炭素数1-4アルキルスルホニル基、あるいは*p*-トルエンスルホニル基等のアリールスルホニル基を表し、*Y*および*Z*は式(I) で定義したものと同一意味を表す) との縮合反応である。式(36) で表される化合物から、合成法6に記載の第四工程の方法に従い、式(37) (式中、*Y*、*Z*、 R^3 および R^4 は前記の意味を表す) で表される化合物を得ることができる。

第五工程は、カルボン酸の保護基としてのオキサゾリン環の脱保護および脱水反応である。式(37) で表される化合物を、塩酸、硫酸等の酸存在下、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の反応に関与しない溶媒中で、 $50-100^{\circ}\text{C}$ で1時間-2日間で反応を行い、式(38) (式中、*Y*、*Z*、 R^3 および R^4 は前記の意味を表す) で表される化合物を得ることができる。

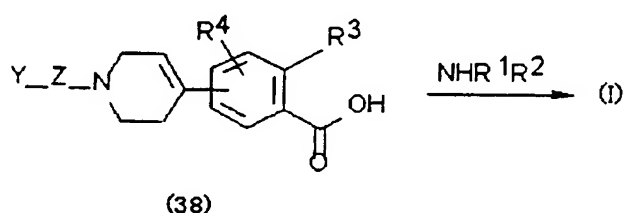
第六工程はカルボン酸のエステル化反応である。式(38) で表される化合物から、合成法6に記載の第一工程の方法に従い、式(39) (式中、*Y*、*Z*、 R^3 および R^4 は前記の意味を表し、*W*は炭素数1-6のアルキル基を表す) で表される化合物を得ることができる。

第七工程は二重結合の還元反応である。式(39)で表される化合物をパラジウム-炭素、パラジウム-黒、等を用いてメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の反応に関与しない溶媒中で接触還元反応に付し、式(40)(式中、W、Y、Z、R³およびR⁴は前記の意味を表す)で表される化合物を得ることができる。

第八工程はエステルの加水分解反応である。式(40)で表される化合物から、合成法6に記載の第五工程の方法に従い、式(41)(式中、Y、Z、R³およびR⁴は前記の意味を表す)で表される化合物を得ることができる。

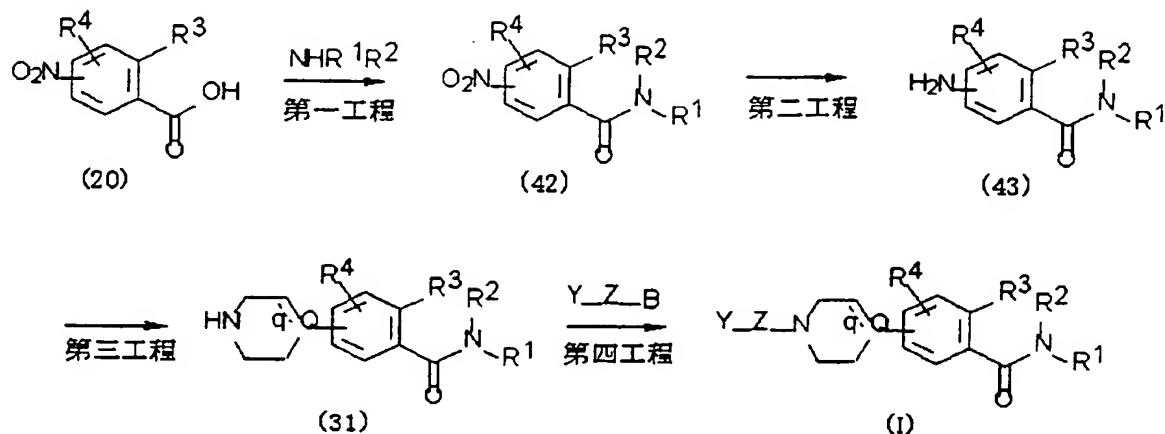
第九工程はカルボン酸のアミド化反応である。式(41)で表される化合物から、合成法6に記載の第六工程の方法に従い、式(I)(式中、Qは炭素原子を表し、qは単結合を表し、Y、Z、R¹、R²、R³およびR⁴は前記の意味を表す)で表される化合物を得ることができる。

一般式(I)(式中、Qは炭素原子を表し、qは二重結合を表し、Y、Z、R¹、R²、R³およびR⁴は前記の意味を表す)で表される化合物は、式(38)(式中、Y、Z、R³およびR⁴は前記の意味を表す)で表される化合物を、合成法6に記載の第六工程の方法に従い反応させて得ることもできる。



[合成法10]

また、一般式(I)で表される化合物のうち、R¹、R⁴、YおよびZは式(I)において定義したものと同一意味を表し、R²およびR³は式(I)で定義したものと同一意味を表すが但し互いに結合して環を形成せず、A、D、EおよびGが全て炭素原子であり、Qが窒素原子であり、qが単結合である化合物の場合は以下の方法によっても好ましく製造される。



第一工程はカルボン酸と2級アミンとのアミド化反応である。式(20) (式中、 R^3 および R^4 は式(I)において定義したものと同一意味を表す)で表される化合物を、化合物： NHR^1R^2 (式中、 R^1 および R^2 は式(I)において定義したものと同一意味を表す)と、合成法6に記載の第六工程の方法に従い反応させて、式(42) (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記の意味を表す)で表される化合物を得ることができる。

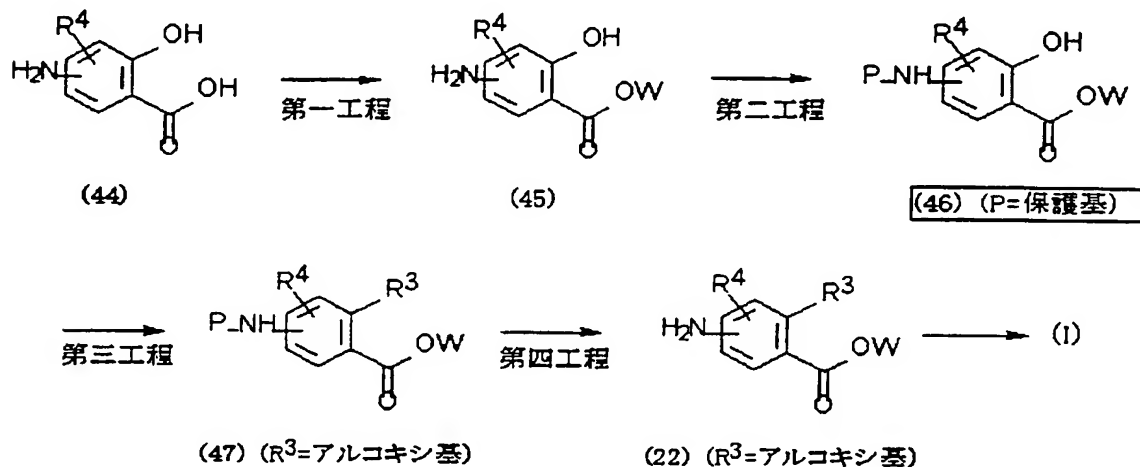
第二工程はニトロ基のアミノ基への還元反応である。式(42)で表される化合物から、合成法6に記載の第二工程の方法に従い、式(43) (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記の意味を表す)で表される化合物を得ることができる。

第三工程はアミンのピペラジン化反応である。式(43)で表される化合物から、合成法6に記載の第三工程の方法に従い、式(31) (式中、Qは窒素原子を表し、qは単結合を表し、 R^1 、 R^2 、および R^3 および R^4 は前記の意味を表す)で表される化合物を得ることができる。

第四工程は、化合物： Y-Z-B (式中、Bは塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、またはメタンスルホニル基等の炭素数1-4アルキルスルホニル基、あるいはp-トルエンスルホニル基等のアリールスルホニル基を表し、Y、Zが式(I)で定義したものと同一意味を表す)との縮合反応である。式(31)で表される化合物から、合成法6に記載の第四工程の方法に従い、一般式(I) (式中、Y、Z、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記の意味を表し、Qは窒素原子を表し、qは単結合を表す)で表される化合物へ導くことができる。

[合成法11]

一般式 (I) のうち、Q が窒素原子であり、q が単結合であり、A、D、E、および G が全て炭素原子であり、Y、Z、R¹ および R⁴ は前記で定義したものと同一であり、R² は式 (I) で定義したものと同一意味を表すが但し R³ と結合して環を形成せず、R³ がアルコキシ基である化合物は、以下の方法によっても好ましく製造される。



第一工程はカルボン酸のエステル化反応である。式 (44) で表される化合物を、塩酸、硫酸等の酸存在下、メタノール、エタノール等のアルコール中で、1時間～1日加熱する方法、または1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルイミダゾール等により、カルボン酸を活性エステルとした後に、メタノール、エタノール等のアルコール中で1時間～1日、常温～加熱の範囲で反応を行い、式 (45) (式中、Wは炭素数1～6のアルキル基を表し、R⁴は式 (I) で定義したものと同一意味を表す) で表される化合物とする。

第二工程はアミノ基の保護反応である。アミンの保護基としては、ペプチド合成に用いられる通常の保護基が使用できるが、好ましくはt-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、アリルオキシカルボニル基、トリチル基等が挙げられる。具体的には、式 (45) で表される化合物を、通常の方法によりアミノ基を保護して、式 (46) (式中、W、R⁴は前記と同じ意味を表し、Pはアミノ基の保護基を表す) で表される化合物とする。

第三工程は水酸基のアルキル化反応である。式(46)で表される化合物と、ハロゲン化アルキル、メタンスルホニル化したアルキル、またはp-トルエンスルホニル化したアルキル等とを、塩基の存在下あるいは非存在下、反応に関与しないジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中で、1-72時間、好ましくは1-48時間、0-200℃、好ましくは50-150℃で反応させ、式(47)(式中、W、P、R¹は前記と同じ意味を表し、R³はアルコキシ基を表す)で表される化合物を得ることができる。

また、第三工程の水酸基のアルキル化は、アルコールを用いて行うことができる。式(46)で表される化合物とアルコールとを、トリフェニルホスフィンとアゾジカルボン酸エステルを用いる光延反応に付して行う。

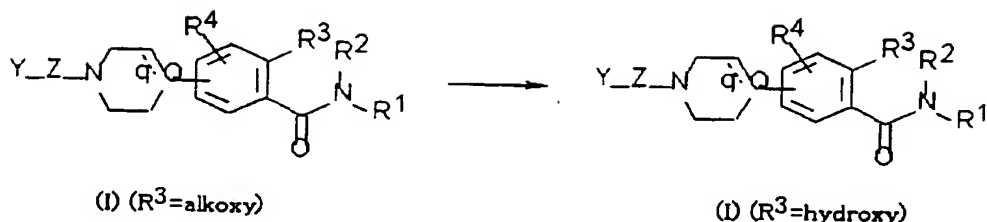
第四工程は脱保護反応である。式(47)で表される化合物を、通常の方法で脱保護することにより、式(22)(式中、W、R¹、R⁴は前記の意味を表す)で表される化合物とする。

そしてさらに、合成法6の第三工程以降の方法に従い、一般式(I)(式中、Q、q、Y、Z、R¹、R²およびR⁴は前記の意味を表し、R³がアルコキシ基を表す)で示される化合物を得ることができる。

[合成法12]

一般式(I)で表される化合物のうち、R²は式(I)で定義したものと同じ意味を表すが但しR³と互いに結合して環を形成せず、A、D、E、およびGが全て炭素原子であり、Q、q、Y、Z、R¹およびR⁴は式(I)で定義したものと同じであり、R³が水酸基である場合は、以下の方法によっても好ましく製造される。

すなわち、一般式(I)で表される化合物のうち、Q、q、Y、Z、R¹、R²およびR⁴は前記の意味を表し、R³がアルコキシ基である化合物を、脱アルキル化することによって、R³が水酸基である一般式(I)の化合物に導くこともできる。

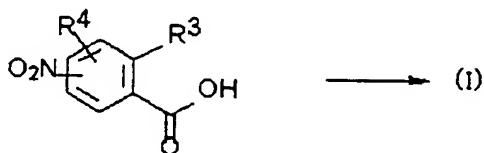


具体的には、一般式 (I) (式中、Q、q、Y、Z、 R^1 、 R^2 および R^4 は前記と同じ意味を表し、 R^3 がアルコキシ基を表す) を、三臭化ホウ素、三塩化アルミニウム、臭化水素酸、ヨウ化水素酸などの存在下、反応に関与しないジクロロメタン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ベンゼン等の溶媒中で、10分

48時間、好ましくは0.5-24時間、 $-20-150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0-100^{\circ}\text{C}$ で脱アルキル化し、一般式 (I) (式中、Q、q、Y、Z、 R^1 、 R^2 および R^4 は前記と同じ意味を表し、 R^3 が水酸基を表す) で表される化合物を得ることができる。

[合成法13]

一般式 (I) のうち、 R^2 は式 (I) で定義したものと同じ意味を表すが但し R^3 と互いに結合して環を形成せず、A、D、EおよびGが全て炭素原子であり、Qが窒素原子であり、qが単結合であり、Y、Z、 R^1 、 R^2 および R^4 は式 (I) で定義したものと同じであり、 R^3 がイソプロピル基である化合物は、以下の方法によっても好ましく製造される。



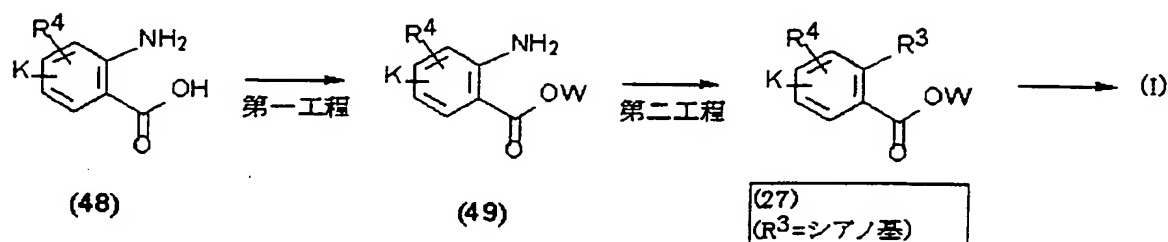
(20) ($R^3=\text{イソプロピル基}$)

すなわち、Roczniaki Chemii, 31, 1207 (1957) に記載される方法に従って、式 (20) (式中、 R^3 はイソプロピル基を表し、 R^4 は式 (I) で定義したものと同じ意味を表す) で示される化合物を合成し、次いで合成法6に記載の方法、または合成法10に記載の方法に従い、一般式 (I) (式中、 R^3 がイソプロピル基で、Q、q、Y、Z、 R^1 、 R^2 および R^4 が前記の

意味を表す) で表される化合物を得る。

[合成法 14]

一般式 (I) の化合物うち、 R^2 は式 (I) で定義したものと同一意味を表すが但し R^3 と互いに結合して環を形成せず、A、D、E、および G が全て炭素原子であり、Q が窒素原子であり、q が単結合であり、Y、Z、 R^1 、 R^2 および R^4 は式 (I) で定義したものと同一であり、 R^3 がシアノ基である化合物は、以下の方法によっても好ましく製造される。



第一工程はカルボン酸のエステル化反応である。式 (48) (式中、K はハロゲン原子を表し、 R^4 は式 (I) で定義したものと同一意味を表す) で表される化合物を、塩酸、硫酸等の酸存在下、メタノール、エタノール等のアルコール中で、1 時間 - 1 日加熱する方法、または 1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルイミダゾール等により、カルボン酸を活性エステルとした後に、メタノール、エタノール等のアルコール中で 1 時間 - 1 日、常温 - 加熱の範囲で反応を行い、式 (49) (式中、W は炭素数 1 - 6 のアルキル基を表し、K および

R^4 は前記の意味を表す) で表される化合物とする。

第二工程はアミノ基のシアノ基への変換反応である。式 (49) で表される化合物を、J. Med. Chem. 1992, 35, 4613. 記載の方法に従って、式 (27) (式中、 R^3 がシアノ基で、W、K および R^4 が前記の意味を表す) で表される化合物を合成する。

さらに、合成法 7 に記載の方法に従って、一般式 (I) (式中、 R^3 がシアノ基で、Q、q、Y、Z、 R^1 、 R^2 および R^4 が前記の意味を表す) で表される化合物を得ることができる。

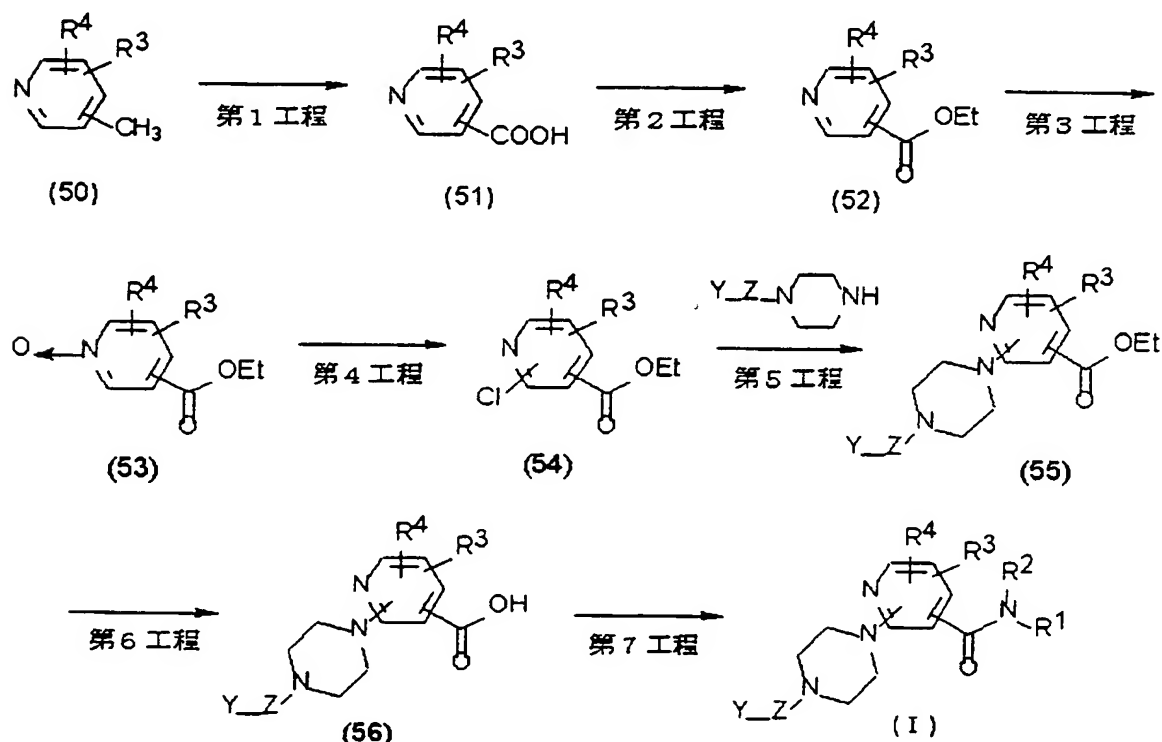
一般式 (I) の化合物の合成 (その 3)

本発明による一般式 (I) の化合物は、さらに下記に示す 4 通りの方法により好ましく合成することができる。

なお、下記の合成において、置換基上の保護基や炭素数 1 - 4 アシル基は、公知の手段を用いて必要により導入、除去することができる。

[合成法 15]

一般式 (I) の化合物のうち、Q が窒素原子であり、q が単結合であり、A、D、E および G が、いずれかひとつが窒素原子であって他の 3 つは炭素原子であり、Y、Z、R' および R⁴ は式 (I) で定義したものと同一であり、R² および R³ は式 (I) で定義したものと同一意味を表すが但し互いに結合して環を形成せず、式中のピペラジンがピリジンの 2、4、6 位のいずれかに結合する化合物の場合は以下の方法により好ましく製造される。



第 1 工程はピリジン 2 位、4 位、6 位のメチル基の選択的酸化反応である。式 (50) (式中、R³ および R⁴ は式 (I) で定義したものと同一意味を表す) で表わされる化合物と、SeO₂ とを、反応に関与しない 1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジフェニルエーテル等の溶

媒中で、0.5-48時間、好ましくは1-5時間、50-250℃、好ましくは100-200℃で反応させる。酸化反応がアルデヒドで止まっている場合は、さらに酸化銀(I)および苛性ソーダと、反応に関与しない水、1,4-ジオキサン、トルエン、キシレン、ジフェニルエーテル等の溶媒中で、0.2-48時間、好ましくは0.2-5時間、-20-100℃、好ましくは-10-50℃で反応させ、式(51) (式中、 R^3 、 R^4 は、前記の意味を表わす)で表わされる化合物とする。

第2工程はカルボン酸のエステル化反応である。式(51)で表わされる化合物と、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)などのカップリング剤とを、好ましくは塩酸エタノール溶媒中で、エタノールピリジン存在下、0.5-56時間、好ましくは1-48時間、50-200℃、好ましくは80-150℃で反応させ、式(52) (式中、 R^3 および R^4 は、前記の意味を表わす)で表わされる化合物とする。

第3工程はピリジンのN-オキサイド化反応である。式(52)で表わされる化合物と、m-クロロ過安息香酸もしくは過酸化水素とを、反応に関与しないクロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、ベンゼン、トルエン、キシレン等の溶媒中で、1-48時間、好ましくは1-24時間、0-200℃、好ましくは0-100℃で反応させ、式(53) (式中、 R^3 および R^4 は、前記の意味を表わす)で表わされる化合物とする。

第4工程はピリジンのクロル化反応である。式(53)で表わされる化合物と、オキシ塩化リンとを、反応に関与しないクロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、ベンゼン、トルエン、キシレン等の溶媒中または溶媒なしで、1-48時間、好ましくは1-24時間、0-250℃、好ましくは30-200℃で反応させ、式(54) (式中、 R^3 、 R^4 は、前記の意味を表わす)で表わされる化合物とする。

第5工程はピリジンのクロルとピペラジンの置換反応である。式(54)で表わされる化合物と、化合物： $Y-Z$ -ピペラジン (式中、 Y および Z は式(I)で定義したものと同一意味を表す) とを、反応に関与しないクロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、ベンゼン、トルエン、キシレン等の溶媒中または溶媒

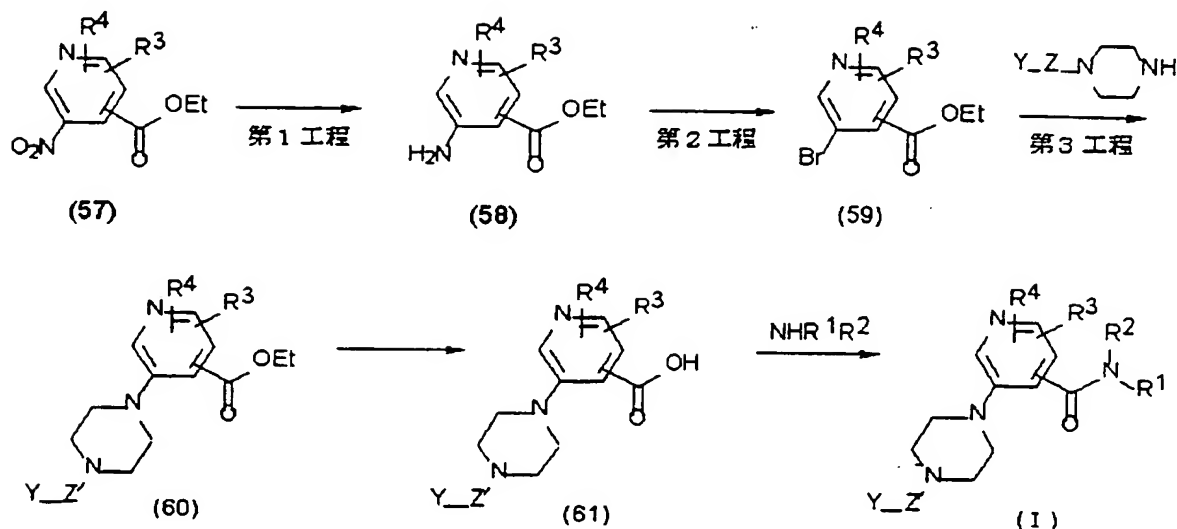
なしで、1-48時間、好ましくは2-24時間、0-250℃、好ましくは30-200℃で反応させ、式(55) (式中、 R^3 および R^4 は、前記の意味を表わし、Yは式(I)において定義したものと同一意味をあらわし、Zは $-(CH_2)_p-$ (ここでpは1-6の整数を表す)を表す)で表わされる化合物とする。

第6工程はエステルの加水分解反応である。式(55)で表わされる化合物を、苛性ソーダと水で、反応に関与せず水と混合する溶媒、例えばエタノール、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中で、1-48時間、好ましくは2-24時間、0-150℃、好ましくは20-100℃で反応させ、式(56) (式中、 R^3 、 R^4 、Y、Zは前記の意味を表わす)で表わされる化合物とする。

第7工程はアミド化反応である。一般にペプチド合成に用いられる方法により合成される。具体的には、式(56)で表わされる化合物を、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、BOP試薬(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)フォスフォニウムヘキサフルオロフォスフェイト)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(WSCI)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)などのアミドカップリング試薬と、塩基(ピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジン)0.1-5当量の存在下、反応させ、一般式(I) (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、Y、およびZは前記の意味を表わす)を得る。塩化チオニル等を使った酸クロライド法によってもアミド結合を形成することが可能である。

[合成法16]

一般式(I)で表わされる化合物のうち、Qが窒素原子であり、qが単結合であり、A、D、EおよびGが、いずれかひとつが窒素原子であって他の3つは炭素原子であり、Y、Zは式(I)で定義したものと同一であり、 R^2 および R^3 は式(I)で定義したものと同一意味を表すが但し互いに結合して環を形成せず、かつ R^1 および R^4 がハロゲンを表さず、 R^1 および R^2 は式(I)で定義したものと同一であって、式中のピペラジンがピリジンの3、5位のいずれかに結合する化合物の場合は以下の方法により好ましく製造される。



第1工程はニトロ基のアミノ基への還元反応である。J. Am. Chem. Soc., 75, 737-8 (1953) と同様の方法により合成される式(57)で表わされる化合物を、パラジウム-炭素、パラジウム-黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネー・ニッケルを用いる接触還元または、スズ、亜鉛、鉄等と酢酸等の酸を用いる還元反応、または水素化ホウ素ナトリウム、ヒドラジンによる還元、好ましくは、パラジウム-炭素、パラジウム-黒を用いる接触還元または鉄と酢酸による還元反応に付す。反応は、反応に関与しないメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン等の溶媒中で、0.5-48時間、好ましくは0.5-30時間、0-100℃、好ましくは、0-50℃で行うことができる。これにより、式(58) (式中、R³およびR⁴は前記の意味を表わす)で表わされる化合物を得る。

第2工程はアニリンのSandmeyer反応である。式(58)で表わされる化合物を、Angew. Chem., 87, 143 (1975)に記載方法と同様の方法に付し、式(59) (式中、R³およびR⁴は前記の意味を表わす)を得ることが出来る。

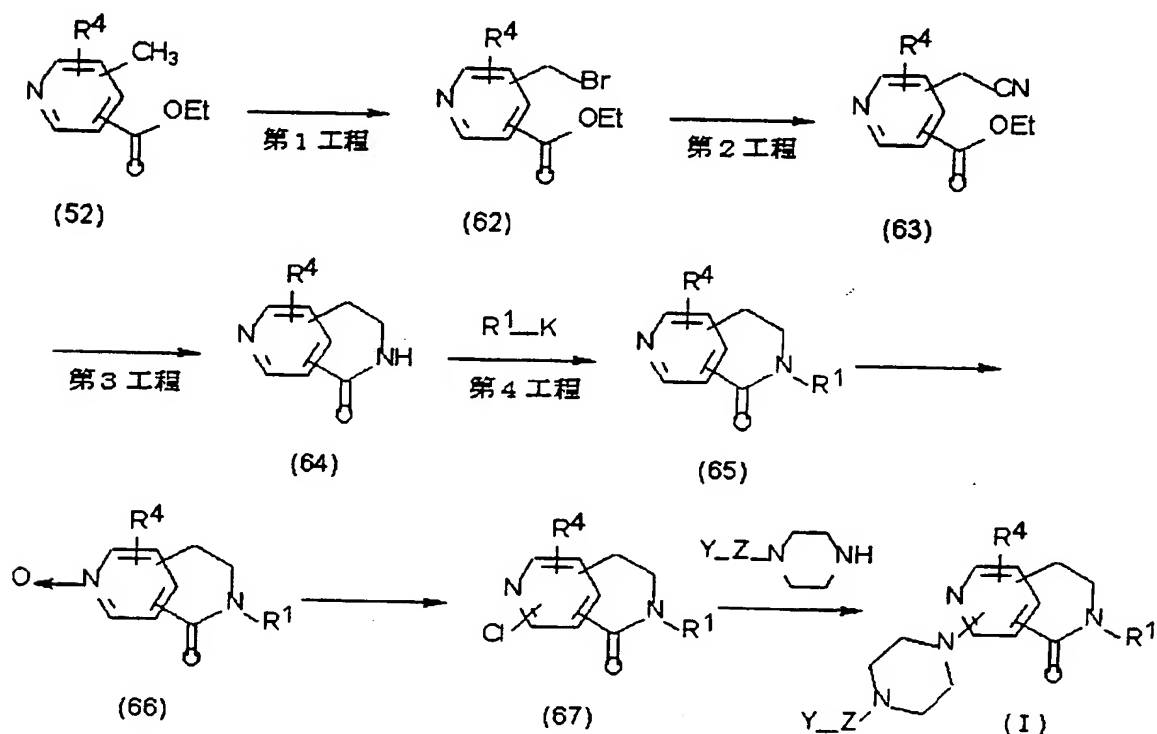
第3工程はパラジウムカップリング反応である。式(59)で表わされる化合物を、Tetrahedron Lett., 38, 36, 6359-62. (1997)に記載と同様の方法に従い、化合物: Y-Z-ピペラジン (式中、Y, Zは式(I)で定義したものと同一意味を表す)と反応させ、式(60)

(式中、 R^1 、 R^4 、YおよびZは前記の意味を表わす)を得ることが出来る。

式(60)で表わされる化合物より、合成法6に記載の第5および6工程と同様の方法に従い、一般式(I)で表わされる化合物(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、YおよびZは前記の意味を表す)を得ることが出来る。

[合成法17]

一般式(I)で表わされる化合物のうち、Qが窒素原子であり、qが単結合であり、A、D、E、およびGが、いずれかひとつが窒素原子であって他の3つは炭素原子であり、Y、Z、 R^1 および R^4 は式(I)で定義したものと同一であり、 R^2 および R^3 は基 $-(CH_2)_m-$ (mは1または2を表す)であり、式中のピペラジンがピリジンの2、4、6位のいずれかに結合する化合物は、以下の方法により好ましく製造される。



第1工程はベンジル位のハロゲン化反応である。合成法15の第2工程で得られた化合物(式(52) R^3 がメチル基の場合)より、Angew. Chem., 90, 360 (1978)に記載と同様の方法に従い、N-ブromoこはく酸イミド、2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル)を用いて、式(62)(式中、

R⁴は前記の意味を表わす) で表わされる化合物を得ることが出来る。

第2工程はニトリル化反応である。式(62)で表わされる化合物を、青酸ソーダ、青酸カリウムまたはシアン化銀(I)を用いて、反応に関与しないジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等の溶媒中で、0.5-24時間、好ましくは1-10時間、0-100℃、好ましくは10-80℃で反応させ、式(63) (式中、R⁴は前記の意味を表わす) で表わされる化合物とする。

第3工程はニトリルの還元的ラクタム環化反応である。式(63)で表わされる化合物を、パラジウム-炭素、パラジウム-黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネー・ニッケルを用いる接触還元または、スズ、亜鉛、鉄等と酢酸等の酸を用いる還元反応、または水素化ホウ素ナトリウム、ヒドラジンによる還元、好ましくはパラジウム-炭素、パラジウム-黒、ラネー・ニッケルを用いる接触還元に付す。反応は、反応に関与しないメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン等の溶媒中、0.5-48時間、好ましくは0.5-10時間、0-200℃、好ましくは、0-100℃で行うことが出来る。これにより、式(64) (式中、R⁴は前記の意味を表わす) で表わされる化合物を得る。

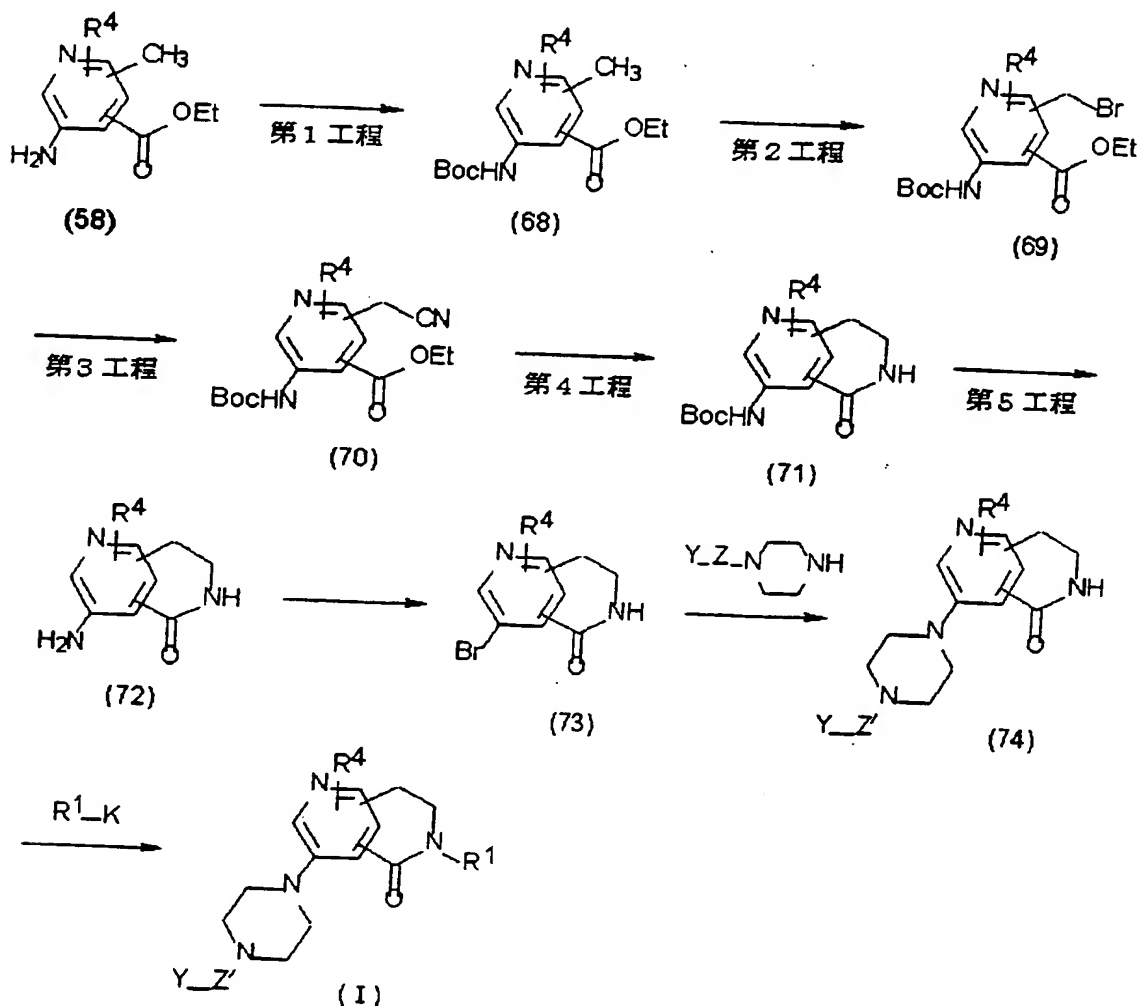
第4工程はアミドのアルキル化反応である。J. Med. Chem., 39, 4583-91, (1996). に記載の式(64)で表わされる化合物を、R¹-K (式中、Kはハロゲン原子を表し、R¹は前記の意味を表わす) で表される化合物と、反応に関与しないテトラヒドロフラン、ベンゼン等の溶媒中で、水素化ナトリウム、トリメチルジシラザンナトリウム等の存在下、反応させる方法、またはSynthesis, 526-9, 1979. に記載の炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、テトラブチルアンモニウム水素硫酸塩とR¹-K (式中、Kはハロゲン原子を表し、R¹は前記の意味を表わす) で表される化合物と反応させる方法により、式(65) (式中、R¹、R⁴は前記の意味を表す) で表わされる化合物とする。

式(65)で表わされる化合物より、合成法15の第3、4、および5工程と同様の方法に従い、式(I) (式中、R¹、R⁴、Y、Zは前記の意味を表わす)

で表わされる化合物を得ることが出来る。

[合成法 18]

一般式 (I) で表わされる化合物のうち、Qが窒素原子であり、qが単結合であり、A、D、EおよびGが、いずれかひとつが窒素原子であって他の3つは炭素原子であり、Y、Z、R'およびR'は式 (I) で定義したものと同一であり、R²およびR'が基-(CH₂)_m- (ここで、mは1または2を表す) であり、式中のピペラジンがピリジンの3、5位のいずれかに結合する化合物は、以下の方法により好ましく製造される。



第1工程はアニリンのBoc化反応である。合成法16の第1工程で得られた式(58) (R⁴は前記の意味を表す) で表わされる化合物と、ジクロロメタン中、トリエチルアミン存在下、二炭酸ジ-tert-ブチルと反応させ、式(68)

(式中、 R^4 は前記の意味を表わす) で表わされる化合物とする。

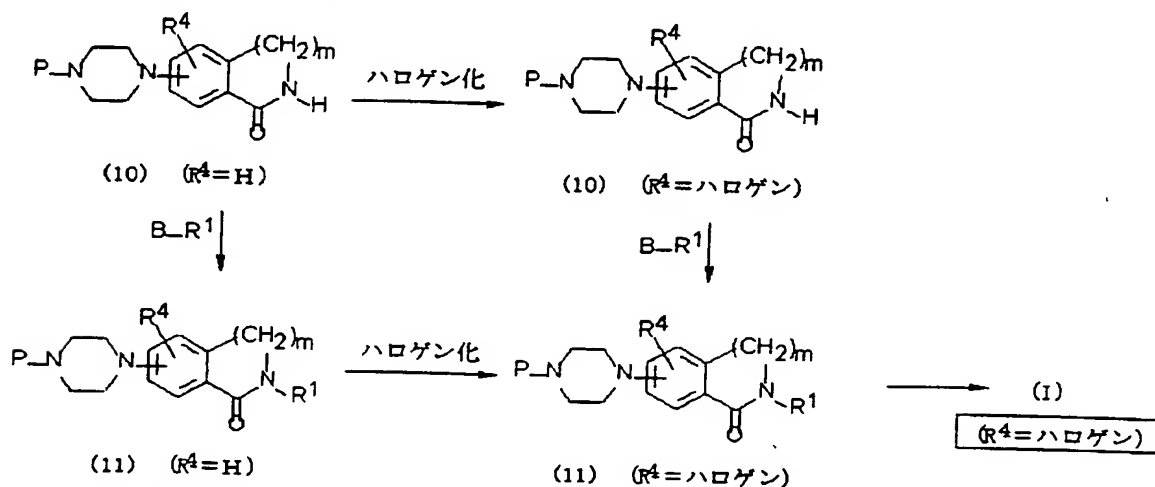
式(68)で表わされる化合物より、合成法17の第1、2、および3工程と同様の方法に従い、式(71) (式中、 R^4 は前記の意味を表わす) で表わされる化合物を得ることが出来る。

式(71)で表わされる化合物と、反応に関与しない酢酸エチル、1,4-ジオキサン等の溶媒中で、濃塩酸または3N塩酸を、0.5-48時間、好ましくは0.5-10時間、0-200℃、好ましくは、0-100℃反応させ、式(72) (式中、 R^4 は前記の意味を表わす) で表わされる化合物とする。

式(72)で表わされる化合物より、合成法16の第2、および3工程と合成法17の第4工程と同様の方法に従い、一般式(I) (式中、 R^1 、 R^4 、Y、Zは前記の意味を表わす) で表わされる化合物とする。

[合成法19]

また、一般式(I)で表される化合物のうち、 R^1 、Y、およびZが式(I)で定義したものと同一であり、 R^2 および R^3 が基 $-(CH_2)_m-$ (ここで、mは1または2を表す) であり、A、D、E、およびGが全て炭素原子であり、Qが窒素原子であり、qが単結合であって、 R^4 がハロゲン原子である化合物は、 R^4 が水素原子である合成法3における中間体(10)および(11)をハロゲン化することによっても製造することができる。



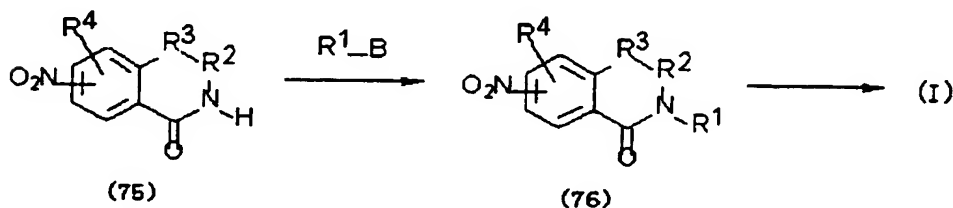
式(10) (式中、Pは保護基を表し、 R^4 は水素原子を表す) および式(11) (式中、 R^1 およびPは前記の意味を表し、 R^4 は水素原子を表す) を、合成

法 2 に記載した方法でハロゲン化して、式 (10) および式 (11) (但し、 R^4 がハロゲン原子を表す) で表される化合物へ導くことができる。

得られた式 (10) および式 (11) で表される化合物を、合成法 3 の第 2 および第 3 工程以降の方法に付して、一般式 (I) (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A 、 D 、 E 、 G 、 Q 、 q 、 Y 、 Z は前記の意味を表し、 R^4 はハロゲン原子を表す) で表される化合物を得ることができる。

[合成法 20]

一般式 (I) で表される化合物のうち、 R^1 、 R^4 、 Y 、 Z が式 (I) で定義したものと同一であり、 R^2 および R^3 が基 $-N=CH-$ であり、 A 、 D 、 E 、および G が全て炭素原子であり、 Q が窒素原子であり、 q が単結合である化合物は、下記の方法により好ましく製造される。



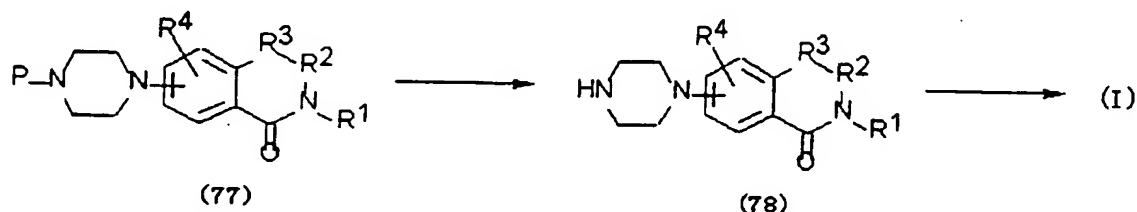
式 (75) (式中、 R^2 および R^3 は $-N=CH-$ を表し、 R^4 は前記の意味を表す) で表される化合物を、J. Chem. Soc. 1961, 5275. に記載される方法に従って合成する。

式 (75) で表される化合物と、化合物: R^1-B (式中、 B は塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、メタンスルホニル基等の $C_1 \sim C_4$ アルキルスルホニル基、または p -トルエンスルホニル基等のアリールスルホニル基を表し、 R^1 は前記の意味を表す) で表される化合物とを、J. Med. Chem. 39, 4583-4591, 1996. または、Synthesis. 79, 527-529, 1979. 記載に準じて反応させ、式 (76) (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は前記の意味を表す) で表される化合物へ導くことができる。

次に、式 (76) で表される化合物を、合成法 1 に記載の第 4 工程以降の方法に付して、一般式 (I) (式中、 R^2 および R^3 は基 $-N=CH-$ を表し、 R^1 、 R^4 、 A 、 D 、 E 、 G 、 Q 、 q 、 Y 、 Z は前記の意味を表す) で表される化合物を得ることができる。

[合成法 2 1]

一般式 (I) で表される化合物のうち、 R^1 、 R^4 、Y、Z が式 (I) で定義したものと同一であり、 R^2 および R^3 が基 $-\text{CH}=\text{N}-$ であり、A、D、E、および G が全て炭素原子であり、Q が窒素原子であり、q が単結合である化合物は、下記の方法により好ましく製造される。



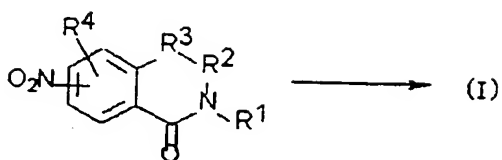
式 (77) (式中、 R^2 および R^3 は基 $-\text{CH}=\text{N}-$ を表し、P はペプチド合成に用いられる通常の保護基、好ましくは *t*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、アリルオキシカルボニル基、トリチル基を表し、 R^1 および R^4 は前記の意味を表す) で表される化合物を、J. Med. Chem. 1996, 39, 4583-4591. に記載される方法に従って合成する。

式 (77) で表される化合物の保護基を通常の方法で脱保護することにより、式 (78) (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は前記の意味を表す) で表される化合物へ導くことができる。

次に、式 (78) で表される化合物を、合成法 1 に記載の第 6 工程の方法に付して、一般式 (I) (式中、 R^2 および R^3 は基 $-\text{CH}=\text{N}-$ を表し、 R^1 および R^4 は前記の意味を表す) で表される化合物を得ることができる。

[合成法 2 2]

一般式 (I) で表される化合物のうち、 R^1 、 R^4 、Y、および Z が式 (I) で定義したものと同一であり、 R^2 および R^3 が基 $-(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})\text{C}=\text{N}-$ であり、A、D、E、および G が全て炭素原子であり、Q が窒素原子であり、q が単結合である化合物は、下記の方法により好ましく製造される。



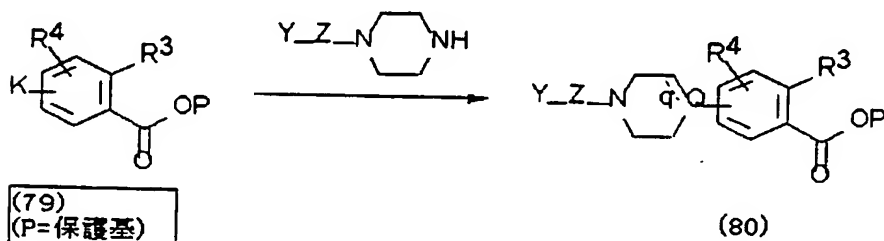
(76)

式(76) (式中、 R^2 および R^3 は基-(C_{1-6} アルキル) $C=N$ -を表し、 R^1 、 R^4 は前記の意味を表す)で表される化合物を、J. Med. Chem. 1990, 33, 161-166.に記載される方法に従って合成する。

式(76)で表される化合物を、合成法1に記載の第4工程以降の方法に付して、一般式(I) (式中、 R^2 および R^3 は基-(C_{1-6} アルキル) $C=N$ -を表し、 R^1 、 R^4 は前記の意味を表す)で表される化合物を得ることができる。

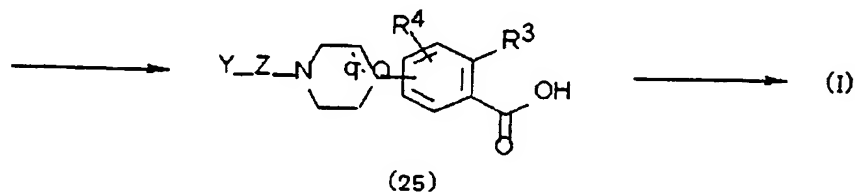
[合成法23]

一般式(I)で表される化合物のうち、 R^1 、 R^2 、 R^3 、Y、およびZが式(I)で定義したものと同一であり、 R^4 がアルコキシカルボニル基であり、A、D、E、およびGが全て炭素原子であり、Qが窒素原子であり、qが単結合である化合物は、以下の方法によっても好ましく製造される。



(79)
(P=保護基)

(80)



(25)

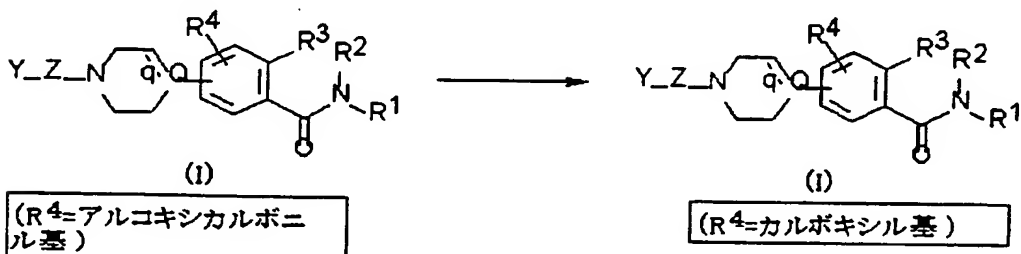
式(79) (式中、Kはハロゲン原子を表し、Pはペプチド合成に用いられる通常の保護基、好ましくはベンジル基、トリメチルシリル基、トリチル基、フェナシル基を表す)で表される化合物を、合成法7に記載の(ルート1)第1工程の方法に従い、式(80) (式中、P、Q、q、Y、Z、 R^3 、および R^4 は前記の意味を表す)で表される化合物へ導くことができる。

つぎに、式(80)で表される化合物の保護基を通常の方法で脱保護することにより、式(25)(式中、Q、q、Y、Z、R³、R⁴は前記の意味を表す)で表される化合物へ導くことができる。

式(25)で表される化合物を、次に、合成法6に記載の第6工程の方法に従い、一般式(I)(式中、Qは窒素原子を表し、qは単結合を表し、Y、Z、R¹、R²、およびR³は前記の意味を表し、R⁴はアルコキシカルボニル基を表す)で表される化合物へ導くことができる。

[合成法24]

一般式(I)で表される化合物のうち、R¹、R²、R³、Y、Zが式(I)で定義したものと同一であり、A、D、E、およびGが全て炭素原子であり、Qが窒素原子であり、qが単結合であって、R⁴がカルボキシル基である化合物は、以下の方法によっても好ましく製造される。

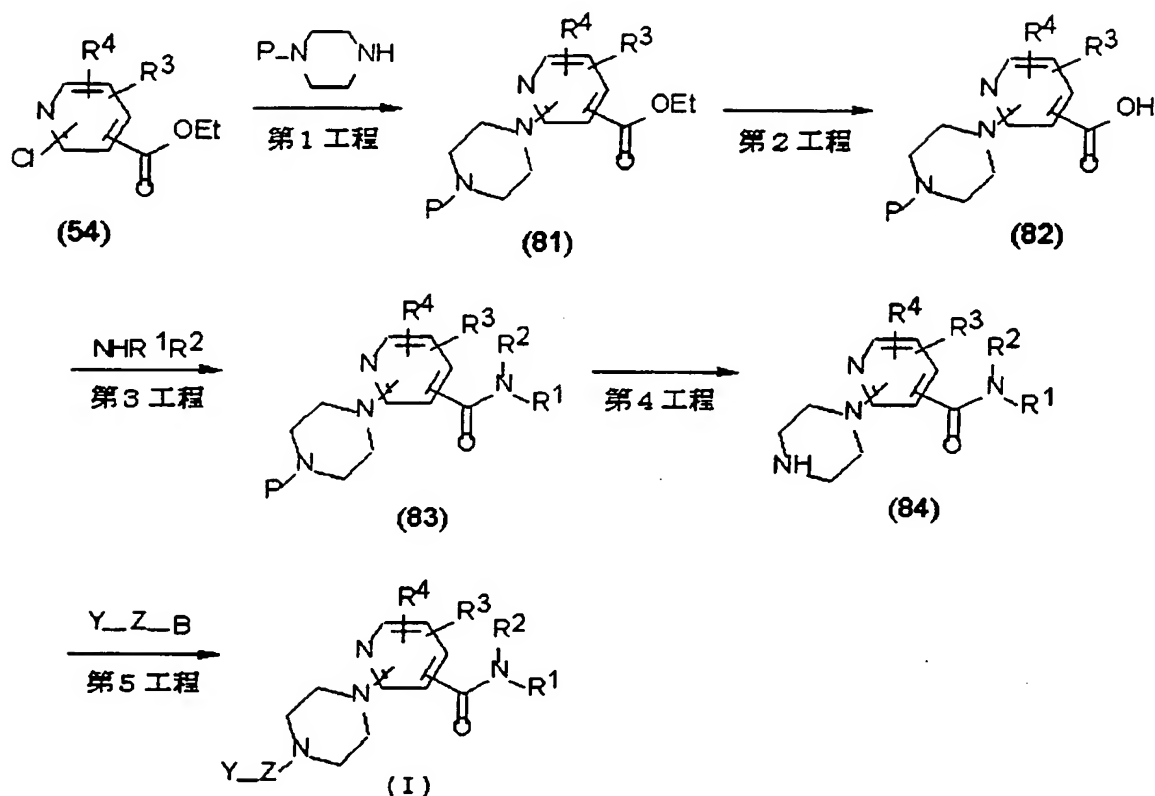


一般式(I)(式中、Qは窒素原子を表し、qは単結合を表し、Y、Z、R¹、R²、およびR³は前記の意味を表し、R⁴はアルコキシカルボニル基を表す)で表される化合物を、合成法6に記載の第5工程と同様の方法に従い加水分解し、一般式(I)(式中、Qは窒素原子を表し、qが単結合を表し、Y、Z、R¹、R²、R³は前記の意味を表し、R⁴はカルボキシル基を表す)で表される化合物へ導く。

[合成法25]

一般式(I)の化合物のうち、Qが窒素原子であり、qが単結合であり、A、D、EおよびGが、いずれかひとつが窒素原子であって他の3つは炭素原子であり、Y、Z、R¹およびR⁴は式(I)で定義したものと同一であり、R²およびR³は式(I)で定義したものと同一であるが但し互いに結合して環を形成せず、式中のピペラジンがピリジンの2、4、6位のいずれかに結合する化合物は、以

下の方法によっても好ましく製造される。



第1工程はピリジンのクロルとピペラジンの置換反応である。すなわち、式(54) (式中、R³およびR⁴は前記の意味を表す) で表される化合物と、P-ピペラジン (式中、Pはペプチド合成に用いられる通常の保護基、好ましくはt-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、アリルオキシカルボニル基、トリチル基を表す) とを、反応に関与しないクロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、ベンゼン、トルエン、キシレン等の溶媒中または溶媒なしで、1-48時間、好ましくは2-24時間、0-250℃、好ましくは30-200℃で反応させ、式(81) (式中、P、R³、R⁴は前記の意味を表す) で表わされる化合物とする。

第2工程はエステルの加水分解反応である。式(81) で表わされる化合物を、苛性ソーダおよび水と、反応に関与しないが水と混合する溶媒 (例えばエタノール、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド等) 中で、1-48

時間、好ましくは2-24時間、0-150℃、好ましくは20-100℃で反応させ、式(82) (式中、P、R³、R⁴は前記の意味を表わす) で表わされる化合物とする。

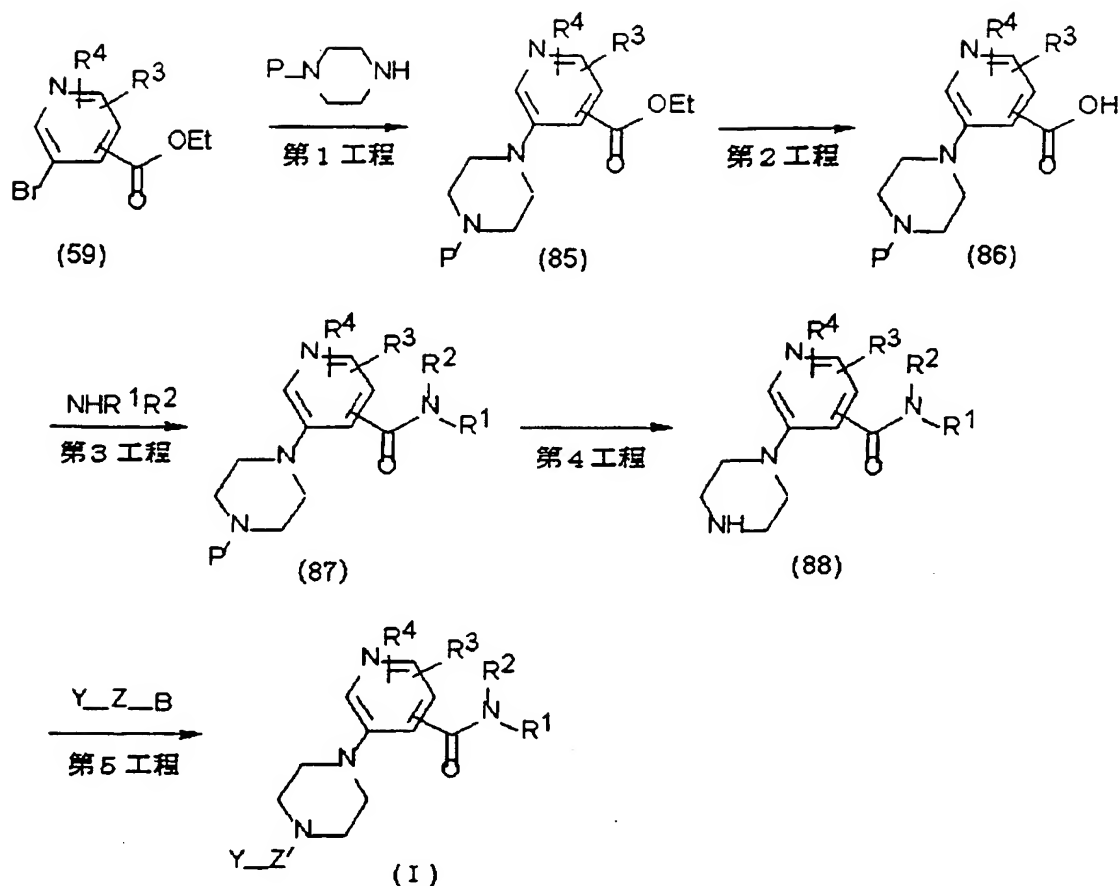
第3工程はアミド化反応である。一般にペプチド合成に用いられる方法により合成される。具体的には、式(82) で表わされる化合物を、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、BOP試薬(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ) フォスフォニウムヘキサフルオロフォスフェイト)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(WSCI)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)などのアミドカップリング試薬と、塩基(ピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジン) 0.1-5当量の存在下で反応させ、式(83) (式中、R¹、R²、R³、R⁴、Pは前記の意味を表わす) で表される化合物とする。このアミド化の工程は、塩化チオニル等を使った酸クロライド法を用いることも出来る。

得られた式(83) で表される化合物の保護基を通常の方法で脱保護することにより、式(84) (式中、R¹、R²、R³、およびR⁴は前記の意味を表す) で表される化合物へ導くことができる。

式(84) で表される化合物を、合成法6に記載の第四工程の方法に従い、化合物: Y-Z-B (式中、Y、Z、Bは前記の意味を表す) との縮合反応に付し、一般式(I) (式中、Y、Z、R¹、R²、R³、R⁴は前記を表す) で表される化合物を得ることができる。

[合成法26]

一般式(I) で表わされる化合物のうち、Qが窒素原子であり、qが単結合であり、A、D、EおよびGが、いずれかひとつが窒素原子であって他の3つは炭素原子であり、Y、Zは、式(I) で定義したものと同一であり、R²およびR³は式(I) で定義したものと同一意味を表すが但し互いに結合して環を形成せず、かつR³およびR⁴がハロゲンを表さず、R¹およびR²は式(I) で定義したものと同一であって、式中のピペラジンがピリジンの3、5位のいずれかに結合する化合物は、以下の方法によっても好ましく製造される。



式(59) (式中、 R^3 および R^4 は前記の意味を表す)で表わされる化合物を、Tetrahedron Lett., 38, 36, 6359-62. (1997)に記載と同様の方法に従い、化合物：P-ピペラジン (式中、Pはペプチド合成に用いられる通常の保護基、好ましくはt-ブトキシカルボニル基、ベンジロキシカルボニル基、p-メトキシベンジロキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、アリロキシカルボニル基、トリチル基を表す)と、関与しないクロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、ベンゼン、トルエン、キシレン等の溶媒中または溶媒なしで、1-48時間、好ましくは2-24時間、0-250℃、好ましくは30-200℃で反応させ、式(85) (式中、P、 R^3 、 R^4 は前記の意味を表す)で表わされる化合物とする。

さらに、合成法25の第2工程以降と同様の方法により、一般式(I) (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、Y、およびZは前記の意味を表す)で表わされる化合物を

得ることが出来る。

実施例1 N-ベンジル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-メチルベンズアミド

(a) 3-アミノ安息香酸エチル (1.65 g) をキシレン (20 ml) に溶解し、ビスクロロエチルアミン塩酸塩 (1.79 g) を加え、2日間加熱還流下撹拌した。反応液を減圧下溶媒を留去し、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=9：1-5：1) で精製して、3-ピペラジン-1-イル-安息香酸エチル 1.60 g (70.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$)、1.99 (1H, bs)、3.04 (4H, m)、3.19 (4H, m)、4.36 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$)、7.08 (1H, m)、7.30 (1H, t, $J=8.3\text{ Hz}$)、7.51 (1H, m)、7.59 (1H, m)

(b) 上記 (a) で得られた化合物 (1.60 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、炭酸カリウム (2.79 g)、3,3-ジフェニルプロピルブロミド (2.82 g) を加え、70℃で8時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：酢酸エチル=5：1) で精製して、3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]安息香酸エチル 2.00 g (71.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)、2.31 (4H, m)、2.57 (4H, m)、3.25 (4H, m)、4.02 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)、4.35 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$)、7.07 (1H, m)、7.14-7.30 (11H, m)、7.49 (1H, m)、7.57 (1H, m)

(c) 上記 (b) で得られた化合物 (2.00 g) をテトラヒドロフラン (20 ml)、メタノール (10 ml) の混合溶媒に溶解し、1 mol/lの水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、65℃で1時間撹拌した。反応液を減圧下溶媒

を留去した後、水（30 ml）を加え、更に 1 mol/l の塩酸を pH 4 になるまで加えた。析出した沈殿を濾取した後乾燥し、3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]安息香酸 1.60 g (85.6%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.50 (2H, m)、2.66 (2H, m)、2.96 (4H, m)、3.41 (4H, m)、3.48 (1H, m)、3.96 (1H, t, J=7.5 Hz)、7.08 (1H, m)、7.17-7.32 (1H, m)、7.58 (2H, m)

(d) 上記(c)で得られた化合物(0.10 g)をジクロロメタン(2 ml)に溶解し、BOP試薬(0.10 g)およびジイソプロピルエチルアミン(0.052 ml)を加え、室温で30分攪拌した後、N-メチルベンジルアミン(0.039 ml)を加え、室温で1晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を分取用TLC(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して、標記化合物0.072 g (57.3%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.31 (4H, m)、2.54 (4H, m)、2.86-3.22 (7H, m)、4.02 (1H, m)、4.52-4.75 (2H, m)、6.92 (3H, m)、7.27 (16H, m)

EIMS (M/Z): 503 (M⁺)

実施例2-32の化合物の合成を、実施例1(d)のN-メチルベンジルアミンの代わりに以下のアミンを用いた以外は、実施例1と同様の方法により行った。

実施例2 N-シクロヘキシルベンジルアミン

実施例3 N-イソプロピルベンジルアミン

実施例4 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

実施例5 ジイソプロピルアミン

実施例6 4-ベンジルピペリジン

実施例7 N-メチルシクロヘキシルアミン

実施例8 N-フェニルベンジルアミン

実施例9 ジベンジルアミン

- 実施例 10 N-シクロプロピルベンジルアミン
実施例 11 N-シクロヘキシル-4-クロロベンジルアミン
実施例 12 N-シクロヘキシル-4-メチルベンジルアミン
実施例 13 N-イソプロピルシクロヘキシルアミン
実施例 14 N-t-ブチルベンジルアミン
実施例 15 N-n-ブチルベンジルアミン
実施例 16 N, α -ジメチルベンジルアミン
実施例 17 N-イソプロピルアニリン
実施例 18 N-アリルシクロヘキシルアミン
実施例 19 2, 6-ジメチルピペリジン
実施例 20 N-エチルシクロヘキシルアミン
実施例 21 N-メチル-2-ジメチルアミノ-エチルアミン
実施例 22 N-アリルシクロペンチルアミン
実施例 23 ジアリルアミン
実施例 24 N-アリルアニリン
実施例 25 N-アリルシクロヘキシルメチルアミン
実施例 26 N-メトキシメチルアミン
実施例 27 N-エチルベンジルアミン
実施例 28 N-アリルベンジルアミン
実施例 29 N-シクロヘキシルメチル-ピリジン-2-イルメチルアミン
実施例 30 N-シクロヘキシルメチル-ピリジン-4-イルメチルアミン
実施例 31 N-シクロヘキシルメチル-テトラヒドロピラン-2-イルメチルアミン
実施例 32 N-アリル-trans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミン

実施例 2 N-ベンジル-N-シクロヘキシル-3-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02-1.76 (10H, m)、2.32 (4H, m)、2.57 (4H, m)、3.00-3.23 (4H, m)、3.6

9 (1H, m)、4.02 (1H, t, $J=6.8\text{ Hz}$)、4.48–4.68
(2H, m)、6.90 (3H, m)、7.24 (16H, m)
TSIMS (M/Z) : 572 ($M+H$)⁺

実施例3 N-ベンジル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペ
ラジン-1-イル]-N-イソプロピルベンズアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.10 (6H, m)、2.32 (4H, m)、
2.56 (4H, m)、2.98–3.23 (4H, m)、4.03 (1H, t,
 $J=7.1\text{ Hz}$)、4.19 (1H, m)、4.63 (2H, m)、6.90 (3
H, m)、7.24 (16H, m)

TSIMS (M/Z) : 532 ($M+H$)⁺

実施例4 (3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-[3-[4-(
3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]フェニル]メタノン
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.28 (4H, m)、2.56 (4H, m)、
2.91 (2H, m)、3.22 (4H, m)、3.63 (1H, m)、3.98
(1H, m)、4.02 (1H, t, $J=7.2\text{ Hz}$)、4.58 (1H, m)、
4.89 (1H, m)、6.89 (3H, m)、7.23 (15H, m)

EIMS (M/Z) : 515 (M^+)

実施例5 N,N-ジイソプロピル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロ
ピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.27 (12H, m)、2.23 (4H, m)、
2.57 (4H, m)、3.22 (4H, m)、3.50–3.90 (2H, m)、
4.02 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$)、6.75 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$)、
6.85 (1H, s)、6.90 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$)、7.21 (11
H, m)

TSIMS (M/Z) : 484 ($M+H$)⁺

実施例6 (4-ベンジル-ピペリジン-1-イル) -[3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]フェニル]メタノン

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.61 (5H, m)、2.32 (4H, m)、2.56 (4H, m)、2.80 (4H, m)、3.21 (4H, m)、3.75 (1H, m)、4.02 (1H, t, $J=7.2\text{Hz}$)、4.70 (1H, m)、6.80 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$)、6.92 (2H, m)、7.22 (16H, m)

EMS (M/Z): 557 (M^+)

実施例7 N-シクロヘキシル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-メチルベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06-1.72 (10H, m)、2.32 (4H, m)、2.57 (4H, m)、2.78+2.96 (3H, brs $\times 2$)、3.22 (4H, m)、3.51+4.52 (1H, m)、4.03 (1H, t, $J=7.0\text{Hz}$)、6.80 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$)、6.93 (2H, m)、7.24 (11H, m)

TSIMS (M/Z): 496 ($M+H$) $^+$

実施例8 N-ベンジル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-フェニルベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.27 (4H, m)、2.48 (4H, m)、3.00 (4H, m)、4.00 (1H, t, $J=7.0\text{Hz}$)、5.13 (2H, s)、6.78-7.30 (24H, m)

TSIMS (M/Z): 566 ($M+H$) $^+$

実施例9 N,N-ジベンジル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.31 (4H, m)、2.51 (4H, m)、3.10 (4H, m)、4.02 (1H, t, $J=7.2\text{Hz}$)、4.42 (2H,

brs)、4.73 (2H, brs)、6.95 (3H, m)、7.27 (21H, m)

TSIMS (M/Z) : 580 (M+H)⁺

実施例10 N-ベンジル-N-シクロプロピル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.53 (4H, brs)、2.33 (4H, m)、2.56 (4H, m)、3.19 (4H, m)、2.65-3.90 (1H, m)、4.02 (1H, t, J=7.1Hz)、4.72 (2H, brs)、6.96 (3H, m)、7.27 (16H, m)

TSIMS (M/Z) : 530 (M+H)⁺

実施例11 N-(4-クロロベンジル)-N-シクロヘキシル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.02-1.67 (10H, m)、2.32 (4H, m)、2.57 (4H, m)、3.02-3.23 (4H, m)、3.68 (1H, m)、4.01 (1H, t, J=7.1Hz)、4.45-4.65 (2H, m)、6.90 (3H, m)、7.28 (15H, m)

TSIMS (M/Z) : 608 (M+H)⁺

実施例12 N-シクロヘキシル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-(4-メチルベンジル)ベンズアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.00-1.68 (10H, m)、2.32-2.57 (11H, m)、3.12 (4H, m)、3.68 (1H, m)、4.02 (1H, t, J=7.2Hz)、4.43-4.66 (2H, m)、6.88 (2H, m)、7.21 (16H, m)

TSIMS (M/Z) : 586 (M+H)⁺

実施例13 N-シクロヘキシル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル

ル) ピペラジン-1-イル]-N-イソプロピルベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90-1.85 (16H, m)、2.30 (4H, m)、2.56 (4H, m)、3.00 (1H, m)、3.21 (4H, m)、3.50-3.70 (1H, m)、4.02 (1H, t, $J=7.4\text{Hz}$)、6.75 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$)、6.83 (1H, brs)、6.90 (1H, m)、7.25 (11H, m)

TSIMS (M/Z): 524 ($M+H$)⁺

実施例14 N-ベンジル-N-(t-ブチル)-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (9H, brs)、2.26 (4H, m)、2.45 (4H, m)、3.00 (4H, m)、4.02 (1H, m)、4.67-4.70 (2H, brs $\times 2$)、6.85 (3H, m)、7.25 (16H, m)

TSIMS (M/Z): 546 ($M+H$)⁺

実施例15 N-ベンジル-N-(n-ブチル)-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.75-1.74 (7H, m)、2.31 (4H, m)、2.53 (4H, m)、3.07-3.46 (6H, m)、4.02 (1H, m)、4.67+4.70 (2H, brs $\times 2$)、6.89 (3H, m)、7.25 (16H, m)

TSIMS (M/Z): 546 ($M+H$)⁺

実施例16 3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-メチル-N-(1-フェニルエチル)ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.59 (3H, m)、2.52 (4H, m)、2.55-2.82 (7H, m)、3.18 (4H, m)、4.02 (1H, t, $J=7.4\text{Hz}$)、5.10+6.10 (1H, m)、6.96 (3H, m)、7.

28 (16H, m)

TSIMS (M/Z) : 518 (M+H)⁺

実施例17 3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-イソプロピル-N-フェニルベンズアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.20 (6H, d, J=6.8 Hz), 2.30 (4H, m), 2.50 (4H, m), 3.02 (4H, m), 4.01 (1H, t, J=7.0 Hz), 5.08 (1H, m), 6.75 (3H, m), 7.01 (3H, m), 7.24 (13H, m)

TSIMS (M/Z) : 518 (M+H)⁺

実施例18 N-アリル-N-シクロヘキシル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.53-1.77 (10H, m), 2.33 (4H, m), 2.56 (4H, m), 3.21 (4H, m), 3.57 (1H, m), 3.70-4.20 (2H, m), 4.02 (1H, t, J=7.4 Hz), 5.14 (2H, m), 5.98 (1H, m), 6.80 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.91 (2H, m), 7.24 (11H, m)

TSIMS (M/Z) : 522 (M+H)⁺

実施例19 (2,6-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-[3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]フェニル]メタノン

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.26 (6H, m), 1.50-2.01 (6H, m), 2.31-2.36 (6H, m), 2.61 (4H, t, J=5.1 Hz), 4.61 (4H, t, J=5.1 Hz), 4.01 (1H, t, J=7.1 Hz), 4.70 (1H, m), 6.78-6.94 (3H, m), 7.18-7.30 (10H, m)

TSIMS (M/Z) : 496 (M+H)⁺

実施例 20 N-シクロヘキシル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-エチルベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03-1.74 (13H, m)、2.33 (4H, m)、2.57 (4H, m)、3.22 (4H, m)、3.42 (2H, m)、4.03 (1H, t, $J=7.1\text{ Hz}$)、4.31 (1H, m)、6.85 (3H, m)、7.26 (11H, m)

TSIMS (M/Z): 510 ($M+H$)⁺

実施例 21 N-ジメチルアミノエチル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-メチルベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.05-2.60 (9H, m)、2.56 (4H, m)、2.98-3.64 (4H, brs)、3.21 (4H, m)、4.01 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)、6.82 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)、6.92 (2H, m)、7.15-7.31 (11H, m)

FABMS (M/Z): 485 ($M+H$)⁺

実施例 22 N-アリル-N-シクロペンチル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46-2.00 (8H, m)、2.33 (4H, m)、2.56 (4H, m)、3.22 (4H, m)、3.97 (2H, m)、4.02 (1H, t, $J=7.0\text{ Hz}$)、4.15 (1H, m)、5.18 (2H, m)、5.95 (1H, m)、6.83 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$)、6.93 (2H, m)、7.24 (11H, m)

TSIMS (M/Z): 508 ($M+H$)⁺

実施例 23 N,N-ジアリル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.33 (4H, m)、2.56 (4H, m)、3.21 (4H, m)、3.84 (2H, brs)、4.03 (1H, t, $J=7.$

2 Hz)、4. 13 (2H, brs)、5. 23 (4H, m)、5. 81 (2H, m)、6. 88 (1H, d, $J=7.2$ Hz)、6. 95 (2H, m)、7. 26 (11H, m)

TSIMS (M/Z): 480 ($M+H$)⁺

実施例24 N-アリル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-フェニルベンズアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2. 30 (4H, m)、2. 50-2. 59 (4H, m)、3. 01-3. 28 (4H, m)、4. 00 (1H, t, $J=7.2$ Hz)、4. 53 (2H, d, $J=6.0$ Hz)、5. 19 (2H, m)、5. 98 (1H, m)、6. 76-7. 70 (19H, m)

TSIMS (M/Z): 516 ($M+H$)⁺

実施例25 N-アリル-N-シクロヘキシルメチル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0. 88-1. 76 (10H, m)、2. 32 (4H, m)、2. 56 (4H, m)、3. 09+3. 33 (2H, m)、3. 19 (4H, m)、3. 25 (1H, m)、3. 84+4. 15 (2H, m)、4. 01 (1H, t, $J=6.0$ Hz)、5. 16 (2H, m)、5. 68-5. 83 (1H, m)、6. 86 (3H, m)、7. 20 (11H, m)

TSIMS (M/Z): 536 ($M+H$)⁺

実施例26 3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2. 32 (4H, m)、2. 58 (4H, t, $J=6.5$ Hz)、3. 23 (4H, t, $J=6.5$ Hz)、3. 33 (3H, s)、3. 57 (3H, s)、4. 02 (1H, t, $J=7.0$ Hz)、6. 98 (1H, dd, $J=2.2, 8.1$ Hz)、7. 09 (1H, d, $J=7.6$ Hz)、7. 16-7. 30 (12H, m)

TSIMS (M/Z) : 444 (M+H)⁺

実施例 27 N-ベンジル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-エチルベンズアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.08-1.22 (3H, m)、2.32 (4H, m)、2.54 (4H, m)、3.08-3.55 (6H, m)、4.01 (1H, t, J=6.9Hz)、4.52 (1H, brs)、4.78 (1H, brs)、6.90 (3H, m)、7.18-7.36 (16H, m)

TSIMS (M/Z) : 518 (M+H)⁺

実施例 28 N-アリル-N-ベンジル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.30 (4H, brs)、2.55 (4H, m)、3.07+3.20 (4H, brs)、3.76+4.10 (2H, m)、4.01 (1H, m)、4.50+4.74 (2H, s)、5.16 (1H, d, J=16.0Hz)、5.23 (1H, d, J=10.0Hz)、6.89-6.91 (2H, m)、7.16-7.34 (17H, m)

TSIMS (M/Z) : 530 (M+H)⁺

実施例 29 N-シクロヘキシルメチル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-[(ピリジン-2-イル)メチル]ベンズアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.66-1.95 (11H, m)、2.30-2.35 (4H, m)、2.58 (4H, brs)、3.07-3.22 (6H, m)、4.01 (1H, t, J=6.9Hz)、4.53 (1H, brs)、4.75 (1H, brs)、6.87 (2H, m)、7.16-7.74 (14H, m)、8.39-8.54 (2H, m)

TSIMS (M/Z) : 587 (M+H)⁺

実施例30 N-シクロヘキシルメチル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-[(ピリジン-4-イル)メチル]ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66-1.73 (11H, m)、2.32-2.41 (4H, m)、2.59 (4H, brs)、3.18 (6H, m)、4.00 (1H, t, $J=7.0\text{Hz}$)、4.50 (1H, brs)、4.73 (1H, brs)、6.79-7.30 (16H, m)、8.57 (2H, s)

TSIMS (M/Z): 587 ($M+H$)⁺

実施例31 N-シクロヘキシルメチル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-[(テトラヒドロピラン-2-イル)メチル]ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05-1.91 (17H, m)、2.44 (4H, m)、2.61 (4H, s)、3.22 (4H, s)、3.24-3.99 (7H, m)、4.00 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$)、6.80-6.94 (4H, m)、7.16-7.30 (10H, m)

TSIMS (M/Z): 594 ($M+H$)⁺

実施例32 N-アリル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-(trans-4-ヒドロキシ)シクロヘキシルベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12-1.96 (8H, m)、2.29 (4H, m)、2.56 (4H, s)、3.20 (4H, s)、3.58-3.84 (4H, m)、4.01 (1H, t, $J=7.0\text{Hz}$)、4.22 (1H, brs)、5.13 (2H, m)、5.74-5.95 (1H, m)、6.78 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)、6.86 (1H, s)、6.93 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)、7.15-7.29 (11H, m)

TSIMS (M/Z): 538 ($M+H$)⁺

実施例 33 N-ベンジル-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

(a) 実施例 1 (c) で得られた化合物を用い、実施例 1 (d) と同様の方法で N-メチルベンジルアミンの代わりに 2, 2, 2-トリフルオロエチルアミン塩酸塩を用い、3-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ベンズアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.33-2.39 (2H, m)、2.70-2.74 (2H, m)、3.01 (4H, brs)、3.33 (4H, brs)、3.83 (1H, t, $J=7.8$)、4.09-4.18 (2H, m)、6.99 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$)、7.07-7.52 (11H, m)、7.58-7.61 (1H, m)、7.79-7.81 (1H, m)

FABMS (M/Z): 482 ($M+H$) $^+$

(b) 上記 (a) で得られた化合物 (0.048 g) をトルエン (5 ml) に溶解し、水酸化ナトリウム (0.014 g)、炭酸カリウム (0.028 g)、テトラブチルアンモニウム水素硫酸塩 (0.003 g)、ベンジルブロミド (0.019 g) を加え、60℃で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を分取用 TLC (ヘキサン: 酢酸エチル=1:2) で精製して、標記化合物 0.020 g (21.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.28-2.32 (4H, m)、2.54 (4H, brs)、3.17 (4H, brs)、3.73+4.09 (2H, m)、4.02 (1H, t, $J=7.3$)、4.68+4.89 (2H, m)、6.94-6.96 (3H, m)、7.13-7.22 (4H, m)、7.25-7.36 (12H, m)

TSIMS (M/Z): 572 ($M+H$) $^+$

実施例 34 N-アリル-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

実施例 33 (b) と同様の方法において、実施例 33 (a) で得られた化合物を

用い、ベンジルブロミドの代わりにアリルブロミドを用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.26–2.36 (4H, m)、2.56 (4H, t, $J=4.9\text{ Hz}$)、3.21 (4H, t, $J=4.9\text{ Hz}$)、4.02 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)、4.15 (4H, m)、5.20 (1H, d, $J=16.8\text{ Hz}$)、5.28 (1H, d, $J=9.8\text{ Hz}$)、5.69 (1H, m)、6.83 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$)、6.90 (1H, s)、6.96 (1H, dd, $J=2.0, 8.2\text{ Hz}$)、7.08–7.21 (2H, m)、7.24–7.30 (9H, m)

TSIMS (M/Z): 522 ($M+H$)⁺

実施例35 N-シクロヘキシルメチル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-[(4'-トリフルオロメチルビフェニル-2-イル)メチル]ベンズアミド

(a) 実施例1(c)で得られた化合物(0.12g)をジクロロメタン(5ml)に溶解し、BOP試薬(0.16g)、ジイソプロピルエチルアミン(0.078ml)を加え、室温で30分攪拌した後、シクロヘキサンメチルアミン(0.057ml)を加え室温で1晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を分取用TLC(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して、N-シクロヘキシルメチル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド0.13g(91.6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90–1.76 (10H, m)、2.32 (4H, m)、2.57 (4H, m)、3.26 (6H, m)、4.02 (1H, t, $J=7.0\text{ Hz}$)、6.13 (1H, m)、7.05 (2H, m)、7.25 (11H, m)、7.39 (1H, brs)

TSIMS (M/Z): 496 ($M+H$)⁺

(b) 上記(a)で得られた化合物(0.030g)をトルエン(3ml)に溶解し、水酸化ナトリウム(0.008g)、炭酸カリウム(0.017g)、テト

ラブチルアンモニウム水素硫酸塩 (0.002 g)、および4'-トリフルオロメチルービフェニル-2-イルメチルブロミド (0.021 g) を加え、60℃で5.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を分取用TLC (ヘキサン：酢酸エチル=1：2) で精製して、標記化合物0.015 g (34.0%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.89 (3H, m)、1.12 (2H, br s)、1.22-1.27 (2H, m)、1.51-1.66 (4H, m)、2.30 (4H, br s)、2.49+2.55 (4H, br s)、2.78 (1H, d, J=7.3 Hz)、3.05+3.18 (4H, br s)、3.28 (1H, d, J=6.1 Hz)、4.01 (1H, t, J=7.2 Hz)、4.35 (1H, s)、4.76 (1H, s)、6.61-6.90 (2H, m)、6.99-7.30 (15H, m)、7.37-7.70 (5H, m)

TSIMS (M/Z) : 730 (M+H)⁺

実施例36-44の化合物の合成を、実施例35(b)の4'-トリフルオロメチルービフェニル-2-イルメチルブロミドの代わりに以下のハロゲン化物を用いた以外は、実施例35(b)と同様の方法により行った。

実施例36 シンナミルブロミド

実施例37 クロチルブロミド

実施例38 ベンジルブロミド

実施例39 プロパルギルブロミド

実施例40 2-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド

実施例41 3-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド

実施例42 4-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド

実施例43 3-ピリジルメチルブロミド

実施例44 4-ブロモ-1-ベンジルピペリジン

実施例36 N-シンナミル-N-シクロヘキシルメチル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05–1.78 (10H, m)、2.30 (4H, m)、2.54 (4H, m)、3.18 (5H, m)、3.41–4.32 (2H, m)、4.02 (3H, m)、6.01–6.58 (2H, m)、6.94–7.34 (19H, m)

TSIMS (M/Z): 612 ($M+H$)⁺

実施例37 N-クロチル-N-シクロヘキシルメチル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05–1.78 (16H, m)、2.33 (4H, m)、2.57 (4H, m)、3.08+3.32 (2H, m)、3.21 (5H, m)、3.82+4.14 (2H, m)、4.03 (1H, t, $J=7.0\text{ Hz}$)、5.10+5.29 (1H, brs $\times 2$)、6.78–6.93 (3H, m)、7.24 (11H, m)

TSIMS (M/Z): 564 ($M+H$)⁺

実施例38 N-ベンジル-N-シクロヘキシルメチル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90–1.86 (10H, m)、2.31 (4H, m)、2.54 (4H, m)、3.09 (4H, m)、3.22–3.35 (3H, m)、4.02 (1H, t, $J=6.6\text{ Hz}$)、4.53–4.79 (2H, brs $\times 2$)、6.89 (3H, m)、7.28 (16H, m)

TSIMS (M/Z): 586 ($M+H$)⁺

実施例39 N-シクロヘキシルメチル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-プロパルギルベンズアミド

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80–1.78 (10H, m)、2.32 (5H, m)、2.56 (5H, m)、3.22 (4H, m)、3.30 (1H, m)、3.60 (2H, m)、4.02 (1H, m)、4.30 (1H, m)、6.95 (3H, m)、7.30 (11H, m)

FABMS (M/Z) : 534 (M+H)⁺

実施例40 N-シクロヘキシルメチル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-(2-トリフルオロメチルベンジル)ベンズアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.89-1.74 (10H, m)、2.29 (4H, m)、2.48+2.58 (4H, brs)、3.05+3.24 (4H, brs)、2.98-3.34 (3H, m)、4.00 (1H, m)、4.71+4.98 (2H, s)、6.80-7.00 (3H, m)、7.16-7.20 (2H, m)、7.27-7.30 (10H, m)、7.37-7.67 (3H, m)

FABMS (M/Z) : 654 (M+H)⁺

実施例41 N-シクロヘキシルメチル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)ベンズアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.88-1.74 (10H, m)、2.29 (4H, m)、2.51 (4H, m)、3.09+3.21 (4H, brs)、3.09-3.32 (3H, m)、4.01 (1H, t, J=7.2Hz)、4.56+4.80 (2H, s)、6.80-6.88 (3H, m)、7.15-7.20 (2H, m)、7.25-7.53 (13H, m)

TSIMS (M/Z) : 654 (M+H)⁺

実施例42 N-シクロヘキシルメチル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-(4-トリフルオロメチルベンジル)ベンズアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.88-1.74 (10H, m)、2.30 (4H, m)、2.50+2.57 (4H, brs)、3.07+3.22 (4H, brs)、3.07-3.32 (3H, m)、4.01 (1H, t, J=7.2H

z)、4.57+4.80 (2H, s)、6.80-6.89 (3H, m)、7.15-7.30 (12H, m)、7.47-7.49 (1H, m)、7.61-7.63 (2H, m)

FABMS (M/Z) : 654 (M+H)⁺

実施例43 N-シクロヘキシルメチル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-[(ピリジン-3-イル)メチル]ベンズアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.66-1.95 (11H, m)、2.30-2.35 (4H, m)、2.58 (4H, m)、3.07-3.32 (6H, m)、4.01 (1H, t, J=7.0Hz)、4.53 (1H, brs)、4.75 (1H, brs)、6.87 (2H, m)、7.16-7.74 (13H, m)、8.54 (2H, m)

FABMS (M/Z) : 587 (M+H)⁺

実施例44 N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N-シクロヘキシルメチル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.05-2.00 (18H, m)、2.10 (1H, m)、2.32 (4H, m)、2.56 (4H, brs)、2.61 (1H, brs)、2.86 (2H, brs)、3.20 (4H, brs)、3.40 (2H, s)、4.02 (1H, t, J=7.0Hz)、6.79 (1H, brs)、4.53 (1H, brs)、6.92 (2H, m)、7.17 (2H, m)、7.20-7.35 (14H, m)

TSIMS (M/Z) : 669 (M+H)⁺

実施例45 N-シクロヘキシルメチル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-(ピペリジン-4-イル)ベンズアミド

実施例44で得られた化合物 (7.9mg) をメタノール (1ml) に溶解しP

d-C (8.0 mg) を加え、室温で1晩接触還元を行った。反応液をセライト濾過し、メタノールで洗浄した後、減圧下溶媒を留去し、標記化合物6.8 mg (9.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10–2.00 (18H, m)、2.08 (4H, m)、2.63 (4H, brs)、3.13 (2H, brs)、3.21 (4H, brs)、3.49 (1H, brs)、3.68 (1H, brs)、3.87 (1H, brs)、4.06 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)、6.85–7.38 (14H, m)

TSIMS (M/Z): 579 ($M+H$) $^+$

実施例46 N-シクロヘキシル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-イソプロピル-4-メトキシベンズアミド

(a) 3-アミノ-4-メトキシ安息香酸 (3.34 g) をエタノール (100 ml) に溶解し、濃硫酸 (3 ml) を加え、65℃で1晩攪拌した。反応液を減圧下溶媒を留去し、飽和炭酸ナトリウム水溶液でpH7に中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で精製して、3-アミノ-4-メトキシ安息香酸エチル3.50 g (89.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$)、3.86 (2H, brs)、3.91 (3H, s)、4.33 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$)、6.79 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$)、7.40 (1H, d, $J=1.4\text{ Hz}$)、7.49 (1H, dd, $J=1.4, 8.5\text{ Hz}$)

EIMS (M/Z): 195 (M^+)

(b) 上記(a)で得られた化合物を用いて実施例1(a)–(c)と同様の方法により、更に、N-メチルベンジルアミンの代わりにN-イソプロピルシクロヘキシルアミンを用いた以外は実施例1(d)と同様の方法により、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15–1.83 (16H, m)、2.34 (4H, m)、2.62 (4H, m)、3.09 (5H, m)、3.70 (1H,

m)、3.87 (3H, s)、4.02 (1H, t, $J=7.0$ Hz)、6.82 (1H, d, $J=8.1$ Hz)、6.90 (1H, d, $J=1.7$ Hz)、6.97 (1H, dd, $J=1.7, 8.1$ Hz)、7.27 (10H, m)

TSIMS (M/Z) : 554 ($M+H$)⁺

実施例47 N-ベンジル-N-シクロヘキシル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-4-メトキシベンズアミド

N-イソプロピルシクロヘキシルアミンの代わりにN-シクロヘキシルベンジルアミンを用いた以外は実施例46と同様の方法により、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.02-1.75 (10H, m)、2.32 (4H, m)、2.59 (4H, m)、3.00 (4H, m)、3.86 (4H, m)、4.01 (1H, t, $J=7.2$ Hz)、4.62 (2H, m)、6.82-7.27 (18H, m)

TSIMS (M/Z) : 602 ($M+H$)⁺

実施例48 N-ベンジル-4-クロロ-N-シクロヘキシル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

実施例46(a)と同様の方法において、3-アミノ-4-メトキシ安息香酸の代わりに3-アミノ-4-クロロ安息香酸を用い、更に、実施例46(b)と同様の方法において、N-イソプロピルシクロヘキシルアミンの代わりにN-シクロヘキシルベンジルアミンを用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.90-1.90 (10H, m)、2.25-2.85 (9H, m)、3.09+3.61 (4H, brs $\times 2$)、4.01 (1H, t, $J=7.5$ Hz)、4.44+4.68 (2H, brs $\times 2$)、6.80-7.45 (18H, m)

FABMS (M/Z) : 606 ($M+H$)⁺

実施例49 N-シクロヘキシル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-イソプロピル-4-メチルベンズアミド

実施例 1 (a) - (c) と同様の方法において、3-アミノ安息香酸エチルの代わりに3-アミノ-4-メチル安息香酸メチルを用い、更に、実施例 1 (d) と同様の方法において、N-メチルベンジルアミンの代わりにN-イソプロピルシクロヘキシルアミンを用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10-1.70 (16H, m), 2.31 (7H, m), 2.58 (4H, m), 2.93 (4H, m), 3.50-3.80 (2H, m), 4.02 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 6.93 (2H, m), 7.23 (11H, m)

FABMS (M/Z): 538 ($M+H$)⁺

実施例 50 N-ベンジル-N-シクロヘキシル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-4-メチルベンズアミド

実施例 49 と同様の方法において、N-イソプロピルシクロヘキシルアミンの代わりにN-シクロヘキシルベンジルアミンを用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00-2.94 (10H, m), 2.32 (7H, m), 2.56 (4H, m), 2.93 (4H, m), 3.80 (1H, m), 4.02 (1H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.69 (2H, m), 7.25 (18H, m)

FABMS (M/Z): 586 ($M+H$)⁺

実施例 51 3-[4-[3,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-プロピル]ピペラジン-1-イル]-N-シクロヘキシル-N-イソプロピルベンズアミド

(a) 実施例 1 (a) で得られた化合物 (0.23 g) をジクロロメタン (2 ml) に溶解し、3,3-ビス(4-クロロフェニル)プロピルアルデヒド (0.33 g)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.25 g)、酢酸 (1 ml) を加え、室温で 1 晩攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エ

チル=1:1)で精製して、3-[4-[3,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-プロピル]ピペラジン-1-イル]安息香酸エチル0.12g(23.1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$)、2.20-2.34 (4H, m)、2.57 (4H, m)、3.25 (4H, m)、4.01 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$)、4.37 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$)、6.79-7.34 (10H, m)、7.53 (1H, d, $J=6.7\text{ Hz}$)、7.60 (1H, brs)

TSIMS (M/Z): 499 ($M+H$) $^+$

(b) 実施例1(c)-(d)と同様の方法により、上記(a)で得られた化合物を用い、N-メチルベンジルアミンの代わりにN-イソプロピルシクロヘキシルアミンを用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05-1.67 (16H, m)、2.26 (4H, m)、2.55 (4H, m)、3.21 (4H, m)、3.00-3.50 (2H, m)、4.00 (1H, t, $J=7.1\text{ Hz}$)、6.75 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$)、6.84 (1H, brs)、6.90 (1H, m)、7.21 (9H, m)

TSIMS (M/Z): 594 ($M+H$) $^+$

実施例52 N-アリル-3-[4-[3,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-プロピル]ピペラジン-1-イル]-N-シクロヘキシルベンズアミド

実施例51と同様の方法において、N-イソプロピルシクロヘキシルアミンの代わりにN-アリルシクロヘキシルアミンを用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00-1.78 (10H, m)、2.25 (4H, m)、2.55 (4H, m)、3.20 (4H, m)、3.55-3.80 (1H, m)、4.00 (3H, m)、4.11 (2H, m)、5.97 (1H, m)、6.80 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$)、6.89 (2H, m)、7.15 (4H, d, $J=8.4\text{ Hz}$)、7.24 (1H, m)、7.26 (4H, d, J

= 8.4 Hz)

TSIMS (M/Z) : 592 (M+H)⁺

実施例 53 N-シクロヘキシル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-イソプロピル-2-メチルベンズアミド

(a) 実施例 1 (a) と同様の方法において、3-アミノ安息香酸エチルの代わりに3-アミノ-2-メチル安息香酸エチルを用いて、2-メチル-3-ピペラジン-1-イル安息香酸エチルを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.39 (3H, t, J=7.1 Hz)、2.50 (3H, s)、2.89 (4H, m)、3.07 (4H, m)、4.36 (2H, q, J=7.1 Hz)、7.21 (2H, m)、7.51 (1H, m)

EIMS (M/Z) : 248 (M⁺)

(b) 実施例 1 (b) と同様の方法において、3-ピペラジン-1-イル安息香酸エチルの代わりに上記 (a) で得られた化合物を用いて、3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-2-メチル安息香酸エチルを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.38 (3H, t, J=7.1 Hz)、2.32 (4H, m)、2.48 (3H, s)、2.59 (4H, m)、2.92 (4H, m)、4.03 (1H, t, J=7.6 Hz)、4.35 (2H, q, J=7.1 Hz)、7.18~7.30 (12H, m)、7.52 (1H, m)

(c) 実施例 1 (c) と同様の方法において、上記 (b) で得られた化合物を用いてエステルの加水分解を行い、3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-2-メチル安息香酸を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.50 (3H, s)、2.77 (4H, m)、3.00 (4H, m)、3.62 (4H, m)、4.00 (1H, t, J=7.9 Hz)、7.28 (12H, m)、7.74 (1H, dd, J=1.1, 7.5 Hz)

TSIMS (M/Z) : 415 (M+H)⁺

(d) 実施例 1 (d) と同様の方法において、3-[4-(3,3-ジフェニル-1

ープロピル) ピペラジン-1-イル]-2-メチル安息香酸の代わりに上記(c)で得られた化合物を用い、N-メチルベンジルアミンの代わりにN-イソプロピルシクロヘキシルアミンを用いた以外は同様の方法により、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96-1.68 (16H, m)、2.23 (3H, brs)、2.30-3.20 (13H, m)、3.49-3.72 (1H, m)、4.02 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$)、6.81 (1H, dd, $J=1.1, 7.8\text{ Hz}$)、7.00 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$)、7.21 (11H, m)

FABMS (M/Z): 538 ($M+H$) $^+$

実施例54 N-ベンジル-N-シクロヘキシル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-2-メチルベンズアミド

実施例53と同様の方法において、N-イソプロピルシクロヘキシルアミンの代わりにN-シクロヘキシルベンジルアミンを用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96-1.90 (10H, m)、2.30 (3H, brs)、2.35 (4H, m)、2.59 (4H, m)、2.92 (4H, m)、3.37+4.45 (1H, m)、4.03 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$)、4.32-4.82 (2H, m)、6.90-7.42 (18H, m)

TSIMS (M/Z): 586 ($M+H$) $^+$

実施例55 N-アリル-N-シクロヘキシル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-2-メチルベンズアミド

実施例53と同様の方法において、N-イソプロピルシクロヘキシルアミンの代わりにN-アリルシクロヘキシルアミンを用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00-1.85 (10H, m)、2.17+2.22 (3H, brs $\times 2$)、2.36 (4H, m)、2.59 (4H, m)、2.93 (4H, m)、3.27+4.47 (1H, m)、3.62-4.20

(3H, m)、4. 83-5. 29 (2H, m)、5. 56-6. 07 (1H, m)、6. 85 (1H, d, $J=7.5$ Hz)、7. 02 (1H, m)、7. 12-7. 19 (11H, m)

TSIMS (M/Z) : 536 (M+H)⁺

実施例56 N-アリル-N-シクロヘキシル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-2-メトキシベンズアミド

実施例46(a)と同様の方法において、3-アミノ-4-メトキシ安息香酸の代わりに3-アミノサリチル酸を用い、更に、実施例46(b)と同様の方法において、N-イソプロピルシクロヘキシルアミンの代わりにN-アリルシクロヘキシルアミンを用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 15-1. 50 (10H, m)、2. 25-2. 35 (4H, m)、2. 58 (4H, brs)、3. 32 (4H, brs)、3. 72 (1H, brs)、3. 83 (3H, s)、3. 92 (1H, brs)、4. 03 (1H, m)、4. 85-6. 00 (4H, m)、6. 80 (1H, m)、6. 90 (1H, m)、7. 18 (1H, m)、7. 23-7. 33 (10H, m)

TSIMS (M/Z) : 552 (M+H)⁺

実施例57 N-ベンジル-N-シクロヘキシル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-2-メトキシベンズアミド

実施例56と同様の方法において、N-アリルシクロヘキシルアミンの代わりにN-シクロヘキシルベンジルアミンを用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 15-1. 60 (10H, m)、2. 25-2. 42 (4H, m)、2. 54 (4H, brs)、3. 32 (2H, t, $J=6.6$ Hz)、3. 45 (2H, t, $J=6.6$ Hz)、3. 64 (1H, brs)、3. 87 (3H, s)、4. 05 (1H, t, $J=6.6$ Hz)、4. 50 (2H, m)、7. 15-7. 45 (18H, m)

TSIMS (M/Z) : 602 (M+H)⁺

実施例58 N-アリル-2-クロロ-N-シクロヘキシル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

実施例46(a)と同様の方法において、3-アミノ-4-メトキシ安息香酸の代わりに3-アミノ-2-クロロ安息香酸を用い、更に、実施例46(b)と同様の方法において、N-イソプロピルシクロヘキシルアミンの代わりにN-アリルシクロヘキシルアミンを用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.90-1.86 (10H, m)、2.29 (4H, m)、2.58 (4H, m)、2.96-3.19 (4H, m)、3.70+4.20 (2H, m)、4.02 (1H, t, J=7.4Hz)、4.40 (1H, m)、4.87-5.33 (2H, m)、5.65-6.04 (1H, m)、6.90 (1H, m)、7.04 (1H, m)、7.20 (11H, m)

TSIMS (M/Z) : 558 (M+H)⁺

実施例59 N-アリル-N-シクロヘキシル-5-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-2-フルオロベンズアミド

(a) 2-フルオロ-5-ニトロ安息香酸 (1.85g) をエタノール (30ml) に溶解し、濃硫酸 (1.0ml) を加え、65℃で1晩攪拌した。反応液を減圧下溶媒を留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH7に中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して、2-フルオロ-5-ニトロ安息香酸エチル 1.79g (84.3%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (3H, t, J=7.2Hz)、4.45 (2H, q, J=7.2Hz)、7.33 (1H, t, J=9.1Hz)、8.41 (1H, ddd, J=2.9, 3.9, 9.1Hz)、8.85 (1H, dd, J=2.9, 6.2Hz)

TSIMS (M/Z) : 213 (M⁻)

(b) 2-フルオロ-5-ニトロ安息香酸エチル (0.63g) をエタノール (10ml) に溶解し、10% Pd-C (0.064g) を加え、室温で7時間接

触還元を行った。反応液をセライトろ過し、エタノールで洗浄した後、減圧下溶媒を留去して、5-アミノ-2-フルオロ安息香酸エチル0.55g(100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$)、3.65 (2H, brs)、4.37 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$)、6.80 (1H, m)、6.93 (1H, m)、7.20 (1H, m)

EIMS (M/Z): 183 (M^+)

(c) 実施例1(a) - (c)と同様の方法において、3-アミノ安息香酸エチルの代わりに上記(b)で得られた化合物を用い、更に、実施例1(d)と同様の方法において、N-メチルベンジルアミンの代わりにN-アリルシクロヘキシルアミンを用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05 (10H, m)、2.32 (4H, m)、2.57 (4H, m)、3.14 (4H, m)、3.40+4.42 (1H, m)、3.79+4.13 (2H, m)、4.02 (1H, m)、4.91-5.29 (2H, m)、5.63-6.00 (1H, m)、6.80-6.99 (3H, m)、7.24 (10H, m)

TSIMS (M/Z): 540 ($M+H$) $^+$

実施例60 N-ベンジル-N-シクロヘキシル-5-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-2-フルオロベンズアミド

実施例59(c)と同様の方法において、N-アリルシクロヘキシルアミンの代わりにN-シクロヘキシルベンジルアミンを用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00-1.80 (10H, m)、2.31 (4H, m)、2.53 (4H, m)、2.93-3.16 (4H, m)、3.50 (1H, m)、4.00 (1H, m)、4.41-4.95 (2H, m)、6.80-7.41 (18H, m)

TSIMS (M/Z): 590 ($M+H$) $^+$

実施例 61 N-シクロヘキシル-5-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-メチル-2-メチルベンズアミド

実施例 59 (a) - (b) と同様の方法において、2-フルオロ-5-ニトロ安息香酸の代わりに2-メチル-5-ニトロ安息香酸を用い、更に、実施例 59

(c) と同様の方法において、N-アリルシクロヘキシルアミンの代わりにN-メチルシクロヘキシルアミンを用いた以外は同様の方法により、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00-1.09 (1H, m), 1.44-1.83 (9H, m), 2.16+2.18 (3H, s), 2.28-2.33 (4H, m), 2.56 (4H, brs), 2.65+2.98 (3H, s), 3.15 (4H, brs), 3.25+4.61 (1H, m), 3.99-4.03 (1H, m), 6.64+6.69 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 6.81+6.84 (1H, dd, $J=2.7, 8.5\text{ Hz}$), 7.05-7.09 (1H, m), 7.15-7.21 (2H, m), 7.24-7.30 (8H, m)

EIMS (M/Z): 509 (M^+)

実施例 62 N-ベンジル-5-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-イソプロピル-2-メチルベンズアミド

実施例 61 と同様の方法において、N-メチルシクロヘキシルアミンの代わりにN-ベンジル-N-イソプロピルアミンを用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.04 (4H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.25 (2H, brs), 2.19+2.27 (3H, s), 2.28-2.35 (4H, m), 2.47+2.57 (4H, brs), 2.93+3.16 (4H, brs), 3.89+4.74 (1H, m), 3.97-4.03 (1H, m), 4.30+4.57+4.84 (2H, s+d, $J=15.5\text{ Hz}$), 6.60+6.74 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 6.73+6.85 (1H, dd, $J=2.6, 8.5\text{ Hz}$), 7.00+7.10 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.12+7.42 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.15-7.34 (13H, m)

EIMS (M/Z): 545 (M^+)

実施例 6 3 N-アリル-N-シクロヘキシル-5-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-2-メチルベンズアミド

実施例 6 1 と同様の方法において、N-メチルシクロヘキシルアミンの代わりに N-アリルシクロヘキシルアミンを用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.99-1.84 (10H, m)、2.16+2.20 (3H, s)、2.29-2.33 (4H, m)、2.57 (4H, br s)、3.13 (4H, br s)、3.14+3.70 (1H, m)、3.29+4.45 (1H, m)、3.95+4.18 (1H, dd, $J=5.7, 15.4$ Hz)、4.00 (1H, t, $J=7.4$ Hz)、4.90+5.25 (1H, d, $J=17.3$ Hz)、4.99+5.14 (1H, d, $J=10.2$ Hz)、5.63+5.99 (1H, m)、6.66 (1H, d, $J=2.4$ Hz)、6.80+6.84 (1H, dd, $J=2.4, 8.4$ Hz)、7.03+7.07 (1H, d, $J=8.4$ Hz)、7.15-7.19 (2H, m)、7.24-7.30 (8H, m)

TSIMS (M/Z): 536 ($M+H$)⁺

実施例 6 4 N-ベンジル-N-シクロヘキシル-5-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-2-メチルベンズアミド

実施例 6 1 と同様の方法において、N-メチルシクロヘキシルアミンの代わりに N-シクロヘキシルベンジルアミンを用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88-1.85 (10H, m)、2.18+2.27 (3H, s)、2.32-2.33 (4H, m)、2.45+2.58 (4H, br s)、2.90+3.16 (4H, br s)、3.97-4.03 (1H, m)、3.39+4.50 (1H, m)、4.32+4.58+4.88 (2H, m)、6.58+6.73 (1H, d, $J=2.5$ Hz)、6.72+6.86 (1H, dd, $J=2.5, 8.5$ Hz)、6.99+7.10 (1H, d,

$J = 8.5 \text{ Hz}$)、 $7.15 - 7.33$ (13H, m)、 $7.11 + 7.40$ (2H, d, $J = 7.0 \text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z) : 586 (M+H)⁺

実施例 65 N-シクロヘキシル-5-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-イソプロピル-2-メチルベンズアミド

実施例 61 と同様の方法において、N-メチルシクロヘキシルアミンの代わりに N-イソプロピルシクロヘキシルアミンを用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.88-0.99 (1H, m)、1.05 (1H, d, $J = 6.6 \text{ Hz}$)、1.10 (1H, d, $J = 6.6 \text{ Hz}$)、1.24-1.28 (2H, m)、1.45-1.85 (7H, m)、1.55 (4H, t, $J = 6.6 \text{ Hz}$)、2.20 (3H, s)、2.30-2.34 (4H, m)、2.58 (4H, brs)、2.69 (1H, m)、2.99+3.15 (1H, m)、3.15 (4H, brs)、3.52+3.69 (1H, m)、4.00 (1H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$)、6.59+6.61 (1H, d, $J = 2.5 \text{ Hz}$)、6.79-6.82 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$)、7.15-7.23 (2H, m)、7.24-7.30 (8H, m)

TSIMS (M/Z) : 538 (M+H)⁺

実施例 66 N-ベンジル-2-クロロ-N-シクロヘキシル-5-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

実施例 1 (a) - (c) と同様の方法において、3-アミノ安息香酸エチルの代わりに 5-アミノ-2-クロロ-安息香酸エチルを用い、更に、実施例 1 (d) と同様の方法において、N-メチルベンジルアミンの代わりに N-シクロヘキシルベンジルアミンを用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.92-1.05 (2H, m)、1.25-1.99 (8H, m)、2.26-2.35 (4H, m)、2.43+2.56 (4H, brs)、2.87+2.94+3.18 (4H, brs)、3.37+4.52

(1H, m)、3.99-4.03 (1H, m)、4.35+4.50+4.98 (2H, d, $J=15.8\text{ Hz}$)、6.50+6.78 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$)、6.70+6.86 (1H, dd, $J=3.0, 8.9\text{ Hz}$)、7.09+7.43 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$)、7.10-7.33 (14H, m)

TSIMS (M/Z) : 606 (M+H)⁺

実施例67 N-アリル-2-クロロ-N-シクロヘキシル-5-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

実施例66と同様の方法において、N-シクロヘキシルベンジルアミンの代わりにN-アリルシクロヘキシルアミンを用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.98-1.13 (2H, m)、1.26-1.57 (3H, m)、1.66-1.91 (5H, m)、2.29-2.33 (4H, m)、2.26 (4H, brs)、3.17 (4H, brs)、3.27+4.45 (1H, m)、3.63-3.84 (1H, m)、3.94+4.20 (1H, dd, $J=5.6, 15.7\text{ Hz}$)、4.01 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)、4.92+5.30 (1H, d, $J=17.2\text{ Hz}$)、4.99+5.15 (1H, d, $J=10.4\text{ Hz}$)、5.67+5.98 (1H, m)、6.71 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$)、6.80+6.84 (1H, dd, $J=2.9, 8.8\text{ Hz}$)、7.15-7.30 (11H, m)

FABMS (M/Z) : 556 (M+H)⁺

実施例68 N-アリル-N-シクロヘキシル-5-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-2-イソプロピルベンズアミド

(a) 4-ニトロクメンを用いてRoczniaki Chemii, 31巻1207頁(1957)記載の方法により2-イソプロピル-5-ニトロ安息香酸を合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.30 (6H, d, $J=6.8\text{ Hz}$)、3.87-3.96 (1H, m)、7.72 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)、8.31

(1H, dd, $J=2.5, 8.6$ Hz), 8.56 (1H, d, $J=2.5$ Hz)

EIMS (M/Z): 209 (M^+)

(b) 実施例59 (a) - (b) と同様の方法において、2-フルオロ-5-ニトロ安息香酸の代わりに上記 (a) で得られた化合物を用い、更に実施例1 (d) と同様の方法において、N-メチルベンジルアミンの代わりにN-アリルシクロヘキシルアミンを用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00-1.84 (10H, m), 1.18 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 1.20 (3H, d, $J=7.1$ Hz), 2.27-2.36 (4H, m), 2.58 (4H, brs), 2.77-2.91 (1H, m), 3.15 (4H, brs), 3.16+3.71 (1H, m), 3.31+4.42 (1H, m), 3.97+4.15 (1H, dd, $J=5.7, 15.5$ Hz), 3.99 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 4.95+5.24 (1H, dd, $J=1.4, 17.2$ Hz), 5.00+5.14 (1H, dd, $J=1.4, 10.3$ Hz), 5.65+5.99 (1H, m), 6.59+6.60 (1H, d, $J=2.8$ Hz), 6.88+6.92 (1H, dd, $J=2.8, 8.7$ Hz), 7.15-7.30 (11H, m)

FABMS (M/Z): 564 ($M+H$)⁺

実施例69 N-ベンジル-N-シクロヘキシル-5-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-2-イソプロピルベンズアミド

実施例68と同様の方法において、N-アリルシクロヘキシルアミンの代わりにN-シクロヘキシルベンジルアミンを用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.94-1.90 (10H, m), 1.19 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 1.24 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 2.28-2.33 (4H, m), 2.47+2.60 (4H, brs), 2.86+3.18 (4H, brs), 2.90+2.99 (1H, m), 3.41+4.48 (1H, m), 4.00 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 4.33+4.64+4.

8.0 (2H, s+d, $J=15.4$ Hz)、6.53+6.67 (1H, d, $J=2.6$ Hz)、6.80+6.94 (1H, dd, $J=2.6, 8.8$ Hz)、7.13-7.40 (16H, m)

FABMS (M/Z): 614 ($M+H$)⁺

実施例70 N-ベンジル-N-シクロヘキシル-5-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-2-メトキシベンズアミド

(a) 実施例46(a)と同様の方法において、3-アミノ-4-メトキシ安息香酸の代わりに3-アミノサリチル酸を用いた以外は同様の方法により3-アミノサリチル酸エチルを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.41 (3H, t, $J=7.2$ Hz)、2.98 (2H, brs)、4.39 (2H, q, $J=7.2$ Hz)、6.83 (1H, d, $J=8.8$ Hz)、6.90 (1H, dd, $J=2.9, 8.8$ Hz)、7.20 (1H, dd, $J=2.9$ Hz)、10.30 (1H, brs)

EIMS (M/Z): 181 (M^+)

(b) 上記(a)で得られた化合物(7.25g)をジクロロメタン(200ml)に溶解し、0℃で炭酸水素ナトリウム(10.08g)、ベンジルオキシカルボニルクロリド(6.28ml)を加え、30分間攪拌した。反応液に0.1mol/lのクエン酸水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、析出した結晶を濾取し、ヘキサンで洗浄後減圧下乾燥して、3-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノサリチル酸エチル10.12g(80.0%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.41 (3H, t, $J=7.1$ Hz)、4.41 (2H, q, $J=7.1$ Hz)、5.20 (2H, s)、6.55 (1H, brs)、6.94 (1H, d, $J=8.8$ Hz)、7.32-7.45 (6H, m)、7.87 (1H, brs)、10.66 (1H, s)

TSIMS (M/Z): 316 ($M+H$)⁺

(c) 上記(b)で得られた化合物(3.15g)をアセトン(40ml)に溶解し、炭酸カリウム(6.91g)、ヨウ化メチル(6.23ml)を加え、8時

間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、濾過後、濾液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。析出した結晶を濾取し、ヘキサンで洗浄後減圧下乾燥して、3-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-6-メトキシ安息香酸エチル 2.54 g (77.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$)、3.88 (3H, s)、4.34 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$)、5.20 (2H, s)、6.61 (1H, brs)、6.94 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$)、7.32-7.41 (5H, m)、7.61 (1H, brs)、7.69 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 330 ($M+H$) $^+$

(d) 上記(c)で得られた化合物(2.31 g)を脱水エタノール(70 ml)に溶解し、10% Pd-C (0.23 g)を加え、室温で1晩接触還元を行った。反応液をセライト濾過後、エタノール洗浄し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して、3-アミノ-6-メトキシ安息香酸エチル 1.31 g (96.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$)、3.83 (3H, s)、4.34 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$)、6.81-6.82 (2H, m)、7.15 (1H, dd, $J=1.0, 2.5\text{ Hz}$)

EIMS (M/Z): 195 (M^+)

(e) 実施例1(a)-(d)と同様の方法において、上記(d)で得られた化合物を用い、N-メチルベンジルアミンの代わりにN-シクロヘキシルベンジルアミンを用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95-1.83 (10H, m)、2.17-2.34 (4H, m)、2.49+2.59 (4H, brs)、2.91+3.12 (4H, brs)、2.43+4.36 (1H, m)、3.75+3.82 (3H, s)、3.98-4.03 (1H, m)、4.50+4.97 (2H, d, $J=15.9\text{ Hz}$)、6.64+6.87 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$)、6.73+6.86 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$)、6.78+6.93 (1H, dd, J

= 2.8, 9.0 Hz)、7.11 + 7.40 (2H, d, $J = 6.8$ Hz)、7.15 – 7.32 (13H, m)

TSIMS (M/Z) : 602 (M+H)⁺

実施例 71 N-シクロヘキシル-5-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-2-メトキシ-N-メチルベンズアミド

実施例 70 (e) と同様の方法において、N-シクロヘキシルベンジルアミンの代わりにN-メチルシクロヘキシルアミンを用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.98 – 1.11 (2H, m)、1.33 – 1.51 (4H, m)、1.67 – 1.81 (4H, m)、2.28 – 2.32 (4H, m)、2.57 (4H, brs)、2.67 + 2.96 (3H, s)、3.10 (4H, brs)、3.27 + 4.58 (1H, m)、3.75 + 3.76 (3H, s)、4.01 (1H, t, $J = 7.2$ Hz)、6.77 – 6.83 (2H, m)、6.86 – 6.91 (1H, m)、7.15 – 7.21 (2H, m)、7.24 – 7.52 (8H, m)

TSIMS (M/Z) : 526 (M+H)⁺

実施例 72 N-シクロヘキシル-5-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-イソプロピル-2-メトキシベンズアミド

実施例 70 (e) と同様の方法において、N-シクロヘキシルベンジルアミンの代わりにN-イソプロピルシクロヘキシルアミンを用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.88 – 1.02 (2H, m)、1.12 (1H, d, $J = 6.7$ Hz)、1.25 – 1.27 (2H, m)、1.42 – 1.47 (1H, m)、1.52 (3H, dd, $J = 2.2, 6.7$ Hz)、1.63 – 1.68 (5H, m)、1.83 (1H, m)、2.31 – 2.35 (4H, m)、2.59 (5H, brs)、2.95 – 3.22 (1H, m)、3.11 (4H, brs)、3.50 + 3.70 (1H, m)、3.75 (3H, s)、4.01

(1H, t, $J=7.3$ Hz)、6.74 (1H, d, $J=2.9$ Hz)、6.79 (1H, d, $J=9.0$ Hz)、6.83–6.88 (1H, m)、7.15–7.20 (2H, m)、7.25–7.30 (8H, m)

TSIMS (M/Z) : 554 ($M+H$)⁺

実施例 73 N-ベンジル-5-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-イソプロピル-2-メトキシベンズアミド

実施例 70 (e) と同様の方法において、N-シクロヘキシルベンジルアミンの代わりにN-イソプロピルベンジルアミンを用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.01+1.04 (4H, d, $J=6.9$ Hz)、1.22–1.25 (2H, m)、2.29–2.34 (4H, m)、2.50+2.58 (4H, brs)、2.94+3.11 (4H, brs)、3.76+3.82 (3H, s)、3.92+4.76 (1H, m)、4.00–4.03 (1H, m)、4.33+4.50+4.92 (2H, m)、6.67+6.87 (1H, d, $J=3.0$ Hz)、6.74+6.85 (1H, d, $J=8.9$ Hz)、6.79+6.92 (1H, dd, $J=3.0, 8.9$ Hz)、7.13+7.41 (2H, d, $J=6.9$ Hz)、7.14–7.33 (13H, m)

TSIMS (M/Z) : 562 ($M+H$)⁺

実施例 74 N-ベンジル-N-シクロヘキシル-5-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-2-イソプロピルオキシベンズアミド

(a) 実施例 70 (b) で得られた化合物およびイソプロパノールを用い、特開平 8-48663 記載の方法に従い、3-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ-6-イソプロピルオキシ安息香酸エチルを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.34 (6H, d, $J=6.1$ Hz)、1.36 (3H, t, $J=7.1$ Hz)、4.33 (2H, q, $J=7.1$ Hz)、4.51 (2H, dq, $J=6.1$ Hz)、4.94 (1H, m)、5.19 (2H,

s)、6.66 (1H, brs)、6.94 (1H, d, $J=9.0$ Hz)、7.32–7.41 (5H, m)、7.62–7.63 (1H, m)

TSIMS (M/Z): 358 ($M+H$)⁺

(b) 上記 (a) で得られた化合物 (1.72 g) を脱水エタノール (48 ml) に溶解し、10% Pd–C (0.17 g) を加え、室温で4時間接触還元を行った。反応液をセライト濾過後、エタノール洗浄し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製して、3-アミノ-6-イソプロピルオキシ安息香酸エチル 0.92 g (86.0%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (6H, d, $J=6.1$ Hz)、1.38 (3H, t, $J=7.2$ Hz)、4.34 (2H, q, $J=7.2$ Hz)、4.37 (1H, dq, $J=6.1$ Hz)、6.77 (1H, dd, $J=2.9, 8.6$ Hz)、6.84 (1H, d, $J=8.6$ Hz)、7.10 (1H, d, $J=2.9$)

EIMS (M/Z): 223 (M^+)

(c) 実施例1 (a) – (d) と同様の方法において、上記 (b) で得られた化合物を用い、N-メチルベンジルアミンの代わりにN-ベンジルシクロヘキシルアミンを用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.87–0.96 (2H, m)、1.19–1.86 (8H, m)、1.32+1.35 (6H, d, $J=6.1$ Hz)、2.25–2.34 (4H, m)、2.49+2.59 (4H, brs)、2.89+3.12 (4H, brs)、3.44+4.51 (1H, m)、4.01 (1H, t, $J=7.6$ Hz)、4.26+4.33+4.39+5.20 (2H, s+d, $J=16.1$ Hz)、6.61–6.92 (3H, m)、7.10+7.43 (2H, d, $J=7.1$ Hz)、7.14–7.31 (13H, m)

TSIMS (M/Z): 630 ($M+H$)⁺

実施例75 N-アリル-2-シアノ-N-シクロヘキシル-5-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

(a) 2-アミノ-5-ブロモ安息香酸より、実施例59(a)と同様の方法に従い2-アミノ-5-ブロモ安息香酸エチルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$)、4.33 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$)、6.56 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$)、7.32 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$)、7.97 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$)

EIMS (M/Z): 243 (M)⁻

(b) 上記(a)で得られた化合物を用いて、J. Med. Chem., 35巻4613頁, 1992記載の方法に従い、2-シアノ-5-ブロモ安息香酸エチルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$)、4.48 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$)、7.66 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$)、7.80 (1H, dd, $J=2.1, 8.5\text{ Hz}$)、8.29 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 253 (M)⁻

(c) 上記(b)で得られた化合物および4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジンを用いて、Tetrahedron Lett., 38, 6359頁, (1997)記載の方法に従い、2-シアノ-5-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]安息香酸エチルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$)、2.25-2.30 (2H, m)、2.32-2.36 (2H, m)、2.54 (4H, t, $J=5.1\text{ Hz}$)、3.37 (4H, t, $J=5.1\text{ Hz}$)、4.03 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)、4.45 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$)、6.96 (1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{ Hz}$)、7.16-7.22 (2H, m)、7.25-7.31 (8H, m)、7.52 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$)、7.59 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 454 ($M+H$)⁺

(d) 実施例1(c)-(d)と同様の方法において、上記(a)で得られた化合物を用い、N-メチルベンジルアミンの代わりにN-アリルシクロヘキシルアミ

ンを用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.04–1.73 (8H, m)、1.81–1.92 (2H, m)、2.26–2.33 (4H, m)、2.52 (4H, brs)、3.30+4.07 (1H, m)、3.32 (4H, brs)、3.78+3.95 (1H, m)、3.83+4.40 (1H, m)、4.02 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)、4.96+5.32 (1H, d, $J=17.2\text{ Hz}$)、5.04+5.18 (1H, d, $J=10.5\text{ Hz}$)、5.72+5.98 (1H, m)、6.72 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$)、6.79+6.84 (1H, dd, $J=2.6, 8.9\text{ Hz}$)、7.15–7.30 (10H, m)、7.46+7.50 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 547 ($M+H$)⁺

実施例 76 N-ベンジル-2-シアノ-N-シクロヘキシル-5-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

(a) 実施例 75 (d) と同様の方法において、N-アリルシクロヘキシルアミンの代わりにN-シクロヘキシルベンジルアミンを用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.97–1.97 (10H, m)、2.25–2.34 (4H, m)、2.39+2.54 (4H, t, $J=4.9\text{ Hz}$)、3.07+3.35 (4H, t, $J=4.9$)、3.40+4.50 (1H, m)、3.98–4.04 (1H, m)、4.42+4.75 (2H, s+m)、6.48+6.77 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$)、6.69+6.86 (1H, dd, $J=2.5, 8.8\text{ Hz}$)、7.06–7.45 (15H, m)、7.41+7.54 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 597 ($M+H$)⁺

実施例 77 N-ベンジル-N-シクロヘキシル-5-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド

実施例 70 の化合物 (46 mg) をジクロロメタン (3.8 ml) に溶解し、0

℃にて1 M三臭化ホウ素ジクロロメタン溶液を(0.23 ml)加えた。0℃で20分間攪拌した後、室温で30分間攪拌した。反応液に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を分取用TLC(クロロホルム：メタノール=20：1)で展開して、標記化合物(35 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03–1.12 (1H, m)、1.26 (2H, q, $J=13.1\text{ Hz}$)、1.56–1.62 (3H, m)、1.78 (2H, d, $J=13.1\text{ Hz}$)、1.86 (2H, d, $J=11.0\text{ Hz}$)、2.26–2.28 (4H, m)、2.44 (4H, brs)、2.78 (4H, brs)、3.99 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)、4.10–4.16 (1H, m)、4.68 (2H, s)、6.81 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$)、6.90 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$)、6.95 (1H, dd, $J=2.7, 9.0\text{ Hz}$)、7.16–7.20 (2H, m)、7.23–7.52 (13H, m)、9.23 (1H, brs)

TSIMS (M/Z): 588 ($M+H$)⁺

実施例78 N-アリル-N-シクロヘキシル-3-[1-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]ベンズアミド

(a) 3-ブロモ安息香酸(6.03 g)をジクロロメタン(30 ml)に溶解し、塩化チオニル(10.7 ml)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1 ml)を加え、室温で30分攪拌した。減圧下溶媒を留去し、乾固させた後、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール(5.7 ml)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して、3-ブロモ-N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)ベンズアミド7.03 g(86.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (6H, s)、3.70 (2H, s)、6.15 (1H, brs)、7.30 (1H, t, $J=8.1\text{ Hz}$)、7.63

(2H, m)、7.85 (1H, t, $J=1.7$ Hz)

FABMS (M/Z): 274 (M^+)

(b) 上記 (a) で得られた化合物 (7.0 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、塩化チオニル (5.5 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して、2-(3-ブロモフェニル-4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール) 5.0 g (76.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (6H, s)、4.08 (2H, s)、7.25 (1H, dd, $J=7.8, 8.0$ Hz)、7.58 (1H, ddd, $J=1.2, 2.0, 8.0$ Hz)、7.84 (1H, ddd, $J=1.2, 1.6, 7.8$ Hz)、8.11 (1H, dd, $J=1.6, 2.0$ Hz)

EIMS (M/Z): 255 (M^+)

(c) 上記 (b) で得られた化合物 (2.1 g) をテトラヒドロフラン (40 ml) に溶解し、 -78°C の冷却下、 n -ブチルリチウム 1.6 M 溶液 (6.4 ml) を滴下し、 -78°C で30分間攪拌した後、 N - t -ブトキシカルボニル-4-ピペリドン (2.0 g) を加え、 -78°C で30分間、室温で5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製して、4-[3-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸- t -ブチルエステル 0.13 g (34.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (6H, s)、1.49 (9H, s)、1.72 (2H, m)、2.05 (2H, m)、3.23 (2H, m)、4.06 (2H, m)、4.12 (2H, s)、7.41 (1H, dd, $J=7.6, 7.9$ Hz)、7.60 (1H, ddd, $J=1.2, 2.0, 7.9$ Hz)、7.85 (1H, ddd, $J=1.2, 1.6, 7.6$ Hz)、8.04 (1H, dd, $J=1.6, 2.0$ Hz)

TSIMS (M/Z): 375 ($M+H$)

(d) 上記(c)で得られた化合物(0.05 g)をジクロロメタン(2 ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸(2 ml)を滴下し、室温で5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して、4-[3-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン0.034 g (88.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.38 (6H, s)、1.93 (2H, m)、2.25 (2H, m)、3.32 (2H, m)、3.46 (2H, m)、4.20 (2H, s)、7.48 (1H, m)、7.71 (1H, m)、7.80 (1H, m)、8.07 (1H, m)

EMS (M/Z): 275 ($M+H$)⁺

(e) 上記(d)で得られた化合物(0.46 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)に溶解し、炭酸カリウム(0.46 g)、3,3-ジフェニルプロピルブロミド(0.50 g)を加え、室温で1晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して、4-[3-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)フェニル]-1-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)-4-ヒドロキシピペリジン0.59 g (75.6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (6H, s)、1.76 (2H, m)、2.18-2.44 (6H, m)、2.80 (2H, m)、4.01 (1H, t, $J=7.2\text{ Hz}$)、4.11 (2H, s)、7.17-7.29 (10H, m)、7.39 (1H, dd, $J=7.7, 7.9\text{ Hz}$)、7.63 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$)、7.84 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$)、8.10 (1H, br s)

TSIMS (M/Z): 275 ($M+H$)⁺

(f) 上記(e)で得られた化合物(0.46 g)を1,4-ジオキサン(10 ml)、濃塩酸(15 ml)に溶解し、1日間加熱還流した。反応液に水を加え、析出した結晶を濾取し、乾燥した。得られた結晶を精製することなく次の反応に用いた。

(g) 実施例 1 (d) と同様の方法において、上記 (f) で得られた化合物を用い、N-メチルベンジルアミンの代わりにN-アリルシクロヘキシルアミンを用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80–1.90 (10H, m)、1.79 (4H, m)、2.54 (2H, m)、2.69 (2H, m)、3.15 (2H, m)、4.02 (1H, t, $J=7.2\text{ Hz}$)、5.12 (2H, m)、5.90–6.09 (1H, m)、7.18–7.80 (14H, m)

TSIMS (M/Z): 519 ($M+H$)⁺

実施例 79 N-アリル-N-シクロヘキシル-3-[1-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペリジン-4-イル]ベンズアミド

(a) 実施例 78 (f) で得られた結晶 (0.10 g) にエタノール (5 ml) および濃硫酸 (0.2 ml) を加え、100℃で1晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して、3-[1-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]安息香酸エチル 0.13 g (100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$)、2.33–2.43 (4H, m)、2.60 (2H, brs)、2.69 (2H, m)、4.03 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)、4.39 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$)、6.14 (1H, brs)、7.10–7.30 (10H, m)、7.38 (1H, dd, $J=7.7\text{ Hz}$)、7.57 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$)、7.91 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$)、8.07 (1H, brs)

TSIMS (M/Z): 426 ($M+H$)⁺

(b) 上記 (a) で得られた結晶 (0.13 g) をエタノール (10 ml) に溶解し、10% Pd-C (0.013 g) を加え、1晩接触還元を行った。反応液をセライト濾過し、エタノールで洗浄後、濾液を減圧下溶媒を留去して、3-[1-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペリジン-4-イル]安息香酸エチル 0.08 g (74.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.84 (4H, m), 2.03 (2H, m), 2.34 (4H, m), 3.04 (2H, m), 4.00 (1H, m), 4.38 (1H, m), 7.29 (12H, m), 7.91 (2H, m)

TSIMS (M/Z): 428 ($M+H$) $^+$

(c) 実施例1 (c) - (d) と同様の方法において、上記 (b) で得られた化合物を用い、 N -メチルベンジルアミンの代わりに N -アリルシクロヘキシルアミンを用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00-2.04 (14H, m), 2.32-2.80 (6H, m), 3.04 (2H, m), 3.49+3.80 (1H, m), 4.02 (3H, m), 4.30 (1H, m), 5.13 (2H, m), 5.96 (1H, m), 7.25 (14H, m)

TSIMS (M/Z): 521 ($M+H$) $^+$

実施例80 N -ベンジル- N -シクロヘキシル-4-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

(a) 4-フルオロ安息香酸エチル (20.1g) をジメチルスルホキシド (50 ml) に溶解し、ピペラジン (31.1g) を加え、 120°C で2時間攪拌した。反応液を1.2 lの氷水に注ぎ、析出した結晶をヘキサン (500 ml) とジエチルエーテル (50 ml) の混合溶液で洗浄し、濾取し、減圧下乾燥して、4-(ピペラジン-1-イル)安息香酸エチル 24.3g (86.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.02 (4H, m), 4.32 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 6.86 (2H, d, $J=9.0$), 7.92 (2H, d, $J=9.0$)

TSIMS (M/Z): 235 ($M+H$) $^+$

(b) 実施例1 (b) - (c) と同様の方法において、上記 (a) で得られた化合物を用い、また実施例1 (d) と同様の方法において N -メチルベンジルアミンの代わりに N -ベンジルシクロヘキシルアミンを用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96–1.16 (2H, m)、1.60 (4H, m)、1.66–1.76 (4H, m)、2.24–2.38 (5H, m)、2.53–2.60 (4H, m)、3.20–3.28 (4H, m)、4.02 (1H, t, $J=7.1\text{ Hz}$)、4.64 (2H, brs)、6.87 (2H, brs)、7.15–7.40 (17H, m)

TSIMS (M/Z): 572 ($M+H$)⁺

実施例 81 N-アリル-N-シクロヘキシル-4-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-3-フルオロベンズアミド

(a) 実施例 59 (a) と同様の方法において、2-フルオロ-5-ニトロ安息香酸の代わりに3,4-ジフルオロ安息香酸を用いて3,4-ジフルオロ安息香酸エチルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$)、4.38 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$)、7.21 (1H, m)、7.85 (2H, m)

EIMS (M/Z): 186 (M^+)

(b) 実施例 75 (c) と同様の方法において上記 (a) で得られた化合物を用いて、4-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-3-フルオロ安息香酸エチルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$)、2.35 (4H, m)、2.60 (4H, m)、3.23 (4H, m)、4.04 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)、4.35 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$)、6.91 (1H, t, $J=8.6\text{ Hz}$)、7.25 (10H, m)、7.68 (1H, dd, $J=2.0, 13.5\text{ Hz}$)、7.77 (1H, dd, $J=2.7, 8.6\text{ Hz}$)

EIMS (M/Z): 446 (M^+)

(c) 実施例 1 (c) – (d) と同様の方法において、上記 (c) で得られた化合物を用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00–1.80 (10H, m)、2.33 (4H, m)、2.62 (4H, m)、3.15 (4H, m)、3.40–3.70 (1H, m)、3.90 (2H, brs)、4.03 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$)

z)、5.14 (2H, m)、6.85 (2H, m)、6.85 (1H, m)、6.92 (1H, t, $J=8.3$ Hz)、7.05–7.32 (12H, m)

FABMS (M/Z) : 540 (M+H)⁺

実施例82 N-アリル-2-クロロ-N-シクロヘキシル-4-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

実施例1と同様の方法において、3-アミノ安息香酸エチルの代わりに4-アミノ-2-クロロ安息香酸エチルを用い、かつN-ベンジルメチルアミンの代わりにN-シクロヘキシルアリルアミンを用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.93–1.84 (10H, m)、0.93 (4H, m)、2.56 (4H, m)、3.23 (4H, m)、3.70+4.47 (1H, m)、3.74–4.24 (3H, m)、4.90–5.32 (2H, m)、5.62–6.02 (1H, m)、6.70–6.89 (3H, m)、7.08–7.32 (10H, m)

TSIMS (M/Z) : 558 (M+H)⁺

実施例83 N-アリル-N-シクロヘキシル-2-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

(a) 実施例75(c)と同様の方法において、2-ブロモ安息香酸エチルと4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジンを用いて、2-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]安息香酸エチルを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.23–2.38 (4H, m)、2.58 (4H, brs)、3.07 (4H, brs)、3.86 (3H, s)、4.01 (1H, t, $J=7.5$ Hz)、6.98–7.04 (1H, m)、7.15–7.30 (10H, m)、7.40 (1H, m)、7.71 (1H, dd, $J=1.6, 7.7$ Hz)

TSIMS (M/Z) : 415 (M+H)⁺

(b) 実施例1(c)–(d)と同様の方法において、上記(a)で得られた化合

物を用い、N-メチルベンジルアミンの代わりにN-アリルシクロヘキシルアミンを用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.31–1.87 (10H, m)、2.38–2.54 (4H, m)、2.81 (4H, brs)、3.31 (4H, brs)、3.76–3.82 (1H, m)、4.01 (1H, t, $J=6.8\text{ Hz}$)、4.17–4.24 (1H, m)、4.42 (1H, m)、4.75+5.27 (1H, dd, $J=1.5, 17.0\text{ Hz}$)、4.84+5.12 (1H, dd, $J=1.5, 10.5\text{ Hz}$)、5.57+5.96 (1H, m)、7.16–7.29 (14H, m)

TSIMS (M/Z): 522 ($M+H$) $^+$

実施例 84 N-ベンジル-N-シクロヘキシル-5-[4-(2,2-ジフェニルエチル)ピペラジン-1-イル]-2-メチルベンズアミド

(a) 実施例 1 (a) と同様の方法において、3-アミノ安息香酸エチルの代わりに5-アミノ-2-メチル安息香酸メチルを用い、得られた化合物 (0.248 g) とジフェニルアセトアルデヒド (0.196 g) とをジクロロメタン (10 ml) に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.318 g) と酢酸 (3 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=8:1) で精製して、5-[4-(2,2-ジフェニルエチル)ピペラジン-1-イル]-2-メチル安息香酸エチル (0.364 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$)、2.47 (3H, s)、2.63 (4H, t, $J=5.0\text{ Hz}$)、3.04 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$)、3.09 (4H, t, $J=5.0\text{ Hz}$)、4.25 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$)、4.33 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$)、6.93 (1H, d, $J=2.7, 8.3\text{ Hz}$)、7.09 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$)、7.16–7.22 (2H, m)、7.25–7.30 (8H, m)、7.42 (1H,

d, $J = 2.7 \text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z) : 428 ($M+H$)⁺

(b) 上記 (a) で得られた化合物より、実施例 1 (c) - (d) と同様の方法に従い標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.95-1.84 (10H, m)、2.17+2.25 (3H, s)、2.51+2.63 (4H, brs)、2.81+3.06 (4H, brs)、2.98-3.08 (2H, m)、3.38+4.48 (1H, m)、4.23-4.25 (1H, m)、4.30+4.59+4.84 (2H, m)、6.53+6.69 (1H, d, $J = 2.6 \text{ Hz}$)、6.68+6.82 (1H, dd, $J = 2.6, 8.5 \text{ Hz}$)、6.96+7.07 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$)、7.09+7.39 (2H, d, $J = 7.5 \text{ Hz}$)、7.12-7.33 (13H, m)

TSIMS (M/Z) : 572 ($M+H$)⁺

実施例 85 N-アリル-N-シクロヘキシル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-5-メトキシベンズアミド

3-ブロモ-5-メトキシ安息香酸より実施例 83 と同様の方法に従い標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.05-1.71 (10H, m)、2.30 (4H, m)、2.55 (4H, m)、3.47 (4H, m)、3.59 (1H, m)、3.78 (3H, m)、3.98 (1H, brs)、4.01 (1H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$)、4.27-5.94 (4H, m)、6.36 (1H, s)、6.47 (1H, s)、7.14-7.29 (11H, m)

FABMS (M/Z) : 552 ($M+H$)⁺

実施例 86 N-アリル-N-シクロヘキシル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-5-ヒドロキシベンズアミド

実施例 85 で得られた化合物より実施例 77 と同様の方法に従い標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05–1.71 (10H, m), 2.30 (4H, m), 2.55 (4H, m), 3.16 (4H, m), 3.59–3.98 (2H, m), 4.00 (1H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.27–5.94 (4H, m), 6.30 (1H, s), 6.47 (1H, s), 7.14–7.29 (11H, m)

FABMS (M/Z): 538 ($M+H$)⁺

実施例 87 N-アリル-N-シクロヘキシル-3-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

(a) US 5 712 279 記載の方法に従い、4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチルブロミドを合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.79–0.87 (2H, m), 1.70 (2H, qu, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.41–2.46 (2H, m), 3.21 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.69 (2H, dq, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 5.35 (1H, br s), 7.38 (2H, dt, $J=7.5, 1.2\text{ Hz}$), 7.46 (2H, dt, $J=7.5, 1.2\text{ Hz}$), 7.55 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.78 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$)

EIMS (m/z): 426 ($M+H$)⁺

(b) 実施例 1 (b) と同様の方法において、3, 3-ジフェニルプロピルブロミドの代わりに上記 (a) で得られた化合物を用いて、3-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]安息香酸エチルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.68–0.76 (2H, m), 1.34–1.40 (2H, m), 1.38 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.16–2.20 (2H, m), 2.44–2.48 (2H, m), 2.47 (4H, t, $J=4.6\text{ Hz}$), 3.16 (4H, t, $J=4.6\text{ Hz}$), 3.65–3.74 (2H, m), 4.36 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 5.11–5.24 (2H, m),

5. 37 (1H, t, $J=6.4$ Hz)、5. 37 (1H, t, $J=6.1$ Hz)、
7. 06 (1H, d, $J=8.3$ Hz)、7. 29–7. 57 (9H, m)、7.
78 (2H, d, $J=7.5$ Hz)

TSIMS (M/Z) : 580 (M+H)⁺

(c) 実施例 1 (c) – (d) と同様の方法において、上記 (b) で得られた化合物を用い、N-メチルベンジルアミンの代わりにN-アリルシクロヘキシルアミンを用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0. 68–0. 76 (2H, m)、1. 03–1.
77 (10H, m)、1. 33–1. 41 (2H, m)、2. 18 (2H, t, $J=7.6$)、2. 43 (2H, m)、2. 45 (4H, brs)、3. 13 (4H, brs)、3. 55+4. 31 (1H, m)、3. 65–3. 73 (2H, m)、
3. 80+4. 03 (2H, m)、5. 11–5. 24 (2H, m)、5. 37
(1H, t, $J=6.4$ Hz)、5. 71+5. 95 (1H, m)、6. 78 (1
H, d, $J=7.4$ Hz)、6. 85–6. 89 (2H, m)、7. 23–7. 2
6 (1H, m)、7. 37 (2H, t, $J=7.4$ Hz)、7. 45 (2H, t,
 $J=7.4$ Hz)、7. 55 (2H, d, $J=7.4$ Hz)、7. 77 (2H, d,
 $J=7.4$ Hz)

TSIMS (M/Z) : 673 (M+H)⁺

実施例 88 N-ベンジル-N-シクロヘキシル-3-[4-[4-[9-(2, 2,
2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピ
ペラジン-1-イル]ベンズアミド

実施例 1 (c) – (d) と同様の方法において、実施例 87 (b) で得られた化合物を用い、N-メチルベンジルアミンの代わりにN-シクロヘキシルベンジルアミンを用いて標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0. 70–0. 76 (2H, m)、1. 00–1.
66 (10H, m)、1. 24 (2H, m)、2. 17 (2H, m)、2. 43
(2H, m)、2. 46 (4H, m)、2. 92+3. 15 (4H, brs)、3.
65–3. 74 (3H, m)、4. 47+4. 69 (2H, m)、5. 36 (1H,

t, $J=6.5\text{ Hz}$)、6.86–6.92 (2H, m)、7.21–7.29 (7H, m)、7.37 (2H, dt, $J=1.2, 7.4\text{ Hz}$)、7.46 (2H, dt, $J=1.2, 7.4\text{ Hz}$)、7.56 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$)、7.77 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z) : 723 ($M+H$)⁺

実施例89 N-アリル-N-シクロヘキシル-4-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

(a) 実施例1 (b)と同様の方法において、実施例80 (a)で得た化合物と、実施例87 (a)で得た化合物とを用いて、4-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]安息香酸エチルを得た。

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 0.69–0.77 (2H, m)、1.32–1.40 (2H, m)、1.36 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$)、2.15–2.19 (2H, m)、2.42–2.47 (2H, m)、2.43 (4H, t, $J=5.1\text{ Hz}$)、3.24 (4H, t, $J=5.1\text{ Hz}$)、3.69 (2H, dq, $J=9.0, 2.5\text{ Hz}$)、4.32 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$)、5.36 (1H, t, $J=6.4\text{ Hz}$)、6.82 (2H, d, $J=9.2\text{ Hz}$)、7.37 (2H, dt, $J=7.4, 1.2\text{ Hz}$)、7.45 (2H, dt, $J=7.4, 1.2\text{ Hz}$)、7.55 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$)、7.77 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$)、7.90 (2H, d, $J=9.2\text{ Hz}$)

EIMS (m/z) : 579 (M^+)

(b) 上記 (a)で得られた化合物より実施例87 (c)と同様の方法に従い標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl_3) δ : 0.69–0.77 (2H, m)、1.04–1.28 (4H, m)、1.33–1.40 (2H, m)、1.49–1.58 (2H, m)、1.74–1.77 (4H, m)、2.15–2.19 (2H, m)、2.43–2.47 (6H, m)、3.16 (4H, t, $J=4.9\text{ Hz}$)、3.65

− 3. 73 (2H, m)、3. 97 (3H, m)、5. 09 (1H, dd, $J=1.4, 10.4$ Hz)、5. 15 (1H, d, $J=17.0$ Hz)、5. 36 (1H, t, $J=6.4$ Hz)、5. 88 (1H, brs)、6. 84 (2H, d, $J=8.8$ Hz)、7. 29 (2H, d, $J=8.8$ Hz)、7. 37 (2H, dt, $J=1.1, 7.5$ Hz)、7. 45 (2H, dt, $J=1.1, 7.5$ Hz)、7. 56 (2H, d, $J=7.5$ Hz)、7. 78 (2H, d, $J=7.5$ Hz)

TSIMS (M/Z): 673 ($M+H$)⁺

実施例90 N-アリル-N-シクロヘキシル-3-フルオロ-4-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

(a) 実施例75(c)と同様の方法において、実施例81(a)で得られた化合物を用い、4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジンの代わりに4-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペラジンを用いて、3-フルオロ-4-[4-[4-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]ブチル]安息香酸エチルを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 39 (3H, t, $J=7.2$ Hz)、1. 49 (9H, s)、3. 14 (4H, m)、3. 60 (4H, m)、4. 35 (2H, q, $J=7.2$ Hz)、6. 90 (1H, t, $J=8.5$ Hz)、7. 69 (1H, dd, $J=2.0, 13.5$ Hz)、7. 77 (1H, dd, $J=2.0, 8.5$ Hz)、

TSIMS (M/Z): 353 ($M+H$)⁺

(b) 上記(a)で得られた化合物より実施例1(c) - (d)と同様の方法に従いN-アリル-N-シクロヘキシル-3-フルオロ-4-[4-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミドを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0. 86-1. 74 (10H, m)、1. 47 (9H, s)、3. 04 (4H, m)、3. 59 (4H, m)、3. 94 (2H, brs)、5. 12 (2H, m)、5. 85 (1H, m)、6. 89 (1H, t, $J=8.5$ Hz)、7. 05 (2H, m)

TSIMS (M/Z): 446 ($M+H$)⁺

(c) 上記 (b) で得られた化合物を (0.22 g) をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた化合物を用いて実施例 87 (b) と同様の方法により標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85 (2H, m)、1.30 (2H, m)、1.40–1.90 (10H, m)、2.48 (2H, m)、2.98 (4H, m)、3.64 (4H, m)、3.70 (2H, m)、3.91 (4H, m)、5.16 (2H, m)、5.37 (1H, t, $J=7.0\text{ Hz}$)、5.85 (1H, m)、6.87 (1H, t, $J=8.2\text{ Hz}$)、7.10 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$)、7.26–7.38 (10H, m)

実施例 91 N-アリル-N-シクロヘキシル-4-[4-[4,4-ジフェニル-4-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)ブチル]ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

(a) ジフェニル酢酸を用い、US 5 712 279 記載の方法に従い、4,4-ジフェニル-4-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)ブチルブロミドを合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28–1.36 (2H, m)、1.85 (2H, dt, $J=7.3\text{ Hz}$)、2.39–2.43 (2H, m)、3.32 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$)、3.86 (2H, dq, $J=9.0\text{ Hz}$)、5.67 (1H, br s)、7.24–7.38 (10H, m)

TSIMS (m/z): 428 ($M+H$) $^+$

(b) 実施例 1 (b) と同様の方法において、3,3-ジフェニルプロピルブロミドの代わりに上記 (a) で得られた化合物を用いた以外は同様の方法により4-[4-[4,4-ジフェニル-4-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)ブチル]ピペラジン-1-イル]安息香酸エチルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18–1.28 (2H, m)、1.36 (3H, d, $J=7.1\text{ Hz}$)、1.48–1.55 (2H, m)、2.30–2.3

4 (2H, m)、2. 41-2. 46 (2H, m)、2. 52 (4H, t, $J=5.0$ Hz)、3. 29 (4H, t, $J=5.0$ Hz)、3. 86 (2H, dq, $J=2.5, 9.0$ Hz)、4. 32 (2H, q, $J=7.1$ Hz)、5. 72 (1H, t, $J=6.3$ Hz)、8. 85 (2H, d, $J=8.8$ Hz)、7. 26-7. 36 (10H, m)、7. 91 (2H, d, $J=8.8$ Hz)

TSIMS (m/z) : 582 ($M+H$)⁺

(c) 実施例1 (c) - (d) と同様の方法において、上記 (b) で得られた化合物を用い、N-メチルベンジルアミンの代わりにN-アリルシクロヘキシルアミンを用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 04-1. 25 (6H, m)、1. 49-1. 57 (4H, m)、1. 74-1. 77 (4H, m)、2. 32-2. 36 (2H, m)、2. 41-2. 46 (2H, m)、2. 56 (4H, t, $J=4.8$ Hz)、3. 23 (4H, t, $J=4.8$ Hz)、3. 82-3. 90 (3H, m)、3. 97 (2H, brs)、5. 10 (1H, dd, $J=1.5, 10.3$ Hz)、5. 15 (1H, d, $J=17.8$ Hz)、5. 74 (1H, t, $J=6.3$ Hz)、5. 87 (1H, brs)、6. 86 (2H, d, $J=8.8$ Hz)、7. 26-7. 36 (12H, m)

FABMS (m/z) : 675 ($M+H$)⁺

実施例92 2-シクロヘキシル-6-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル] ブチル] ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン

(a) WO9854135記載の方法に従い、2-シクロヘキシル-6-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オンを合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 13-1. 26 (1H, m)、1. 43-1. 54 (4H, m)、1. 69-1. 76 (1H, m)、1. 80-1. 90 (4H, m)、3. 04-3. 08 (4H, m)、3. 19-3. 22 (4H, m)、4. 25 (1H, m)、4. 27 (2H, s)、7. 11 (1H, dd, J

=2.4, 8.4 Hz)、7.31 (1H, d, J=8.4 Hz)、7.36 (1H, d, J=2.4 Hz)

EIMS (m/z) : 299 (M⁺)

(b) 上記 (a) で得た化合物 (1.50 g) をDMFに溶解し、炭酸カリウム (1.38 g) と実施例87 (a) で得た化合物 (2.34 g) を加え、50℃で4時間攪拌した。反応溶液を濃縮後、0.1Nクエン酸水溶液を加えた。これをクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水MgSO₄で乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃: MeOH=30:1) で精製して、標記化合物 (2.12 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.70-0.76 (2H, m)、1.07-1.23 (1H, m)、1.35-1.43 (2H, m)、1.45-1.48 (4H, m)、1.70-1.73 (1H, m)、1.83-1.85 (4H, m)、2.16-2.19 (2H, m)、2.44-2.48 (6H, m)、3.16 (4H, t, J=5.0 Hz)、3.69 (2H, dq, J=9.0, 2.5 Hz)、4.22-4.23 (1H, m)、4.25 (2H, s)、5.36 (1H, t, 6.5 Hz)、7.07 (1H, dd, J=8.3, 2.4 Hz)、7.28 (1H, d, J=8.3 Hz)、7.31 (1H, d, J=2.4 Hz)、7.37 (2H, dt, J=7.7, 1.2 Hz)、7.45 (2H, dt, J=7.7, 1.2 Hz)、7.56 (2H, dt, J=7.3, 0.9 Hz)、7.77 (2H, dt, J=7.3, 0.9 Hz)

FABMS (m/z) : 645 (M+H)⁺

実施例93 2-シクロヘキシル-6-[4-[3-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]プロピル]ピペラジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン

(a) 1,3-ジブロモプロパンより、US5712279記載の方法に従い、3-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]プロピルブロミドを合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18–1.26 (2H, m)、2.57–2.61 (2H, m)、3.17 (2H, t, $J=6.7\text{ Hz}$)、3.69 (2H, dq, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$)、5.31 (1H, brs)、7.39 (2H, dt, $J=7.4, 1.2\text{ Hz}$)、7.46 (2H, dt, $J=7.4, 1.2\text{ Hz}$)、7.55 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$)、7.78 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$)

TSIMS (m/z): 412 ($M+H$)⁺

(b) 上記 (a) で得た化合物より実施例 9 2 (b) と同様の方法に従い標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.86–0.94 (2H, m)、1.13–1.17 (1H, m)、1.40–1.50 (4H, m)、1.71 (1H, d, $J=12.2\text{ Hz}$)、1.83–1.85 (4H, m)、2.21 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)、2.36 (4H, t, $J=4.8\text{ Hz}$)、2.46–2.51 (2H, m)、3.13 (4H, t, $J=4.8\text{ Hz}$)、3.69 (2H, dq, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$)、4.22–4.24 (1H, m)、4.42 (2H, s)、5.36 (1H, t, $J=6.5\text{ Hz}$)、7.04 (1H, dd, $J=8.4, 2.3\text{ Hz}$)、7.29 (2H, d, $J=2.7\text{ Hz}$)、7.38 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$)、7.45 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$)、7.56 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$)、7.78 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$)

TSIMS (m/z): 631 ($M+H$)⁺

実施例 9 4 2-シクロヘキシル-6-[4-[5-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ペンチル]ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン

(a) 1, 5-ジブロモペンタンを用い、US 5 712 279 記載の方法に従い、5-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ペンチルブロミドを合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.68–0.76 (2H, m)、1.27 (2H, qu, $J=7.6\text{ Hz}$)、1.63–1.70 (2H, m)、2.40–

2. 44 (2H, m)、3. 22 (2H, t, $J=7.0$ Hz)、3. 69 (2H, dq, $J=9.0, 2.5$ Hz)、5. 35 (1H, br s)、7. 38 (2H, dt, $J=7.4, 1.2$ Hz)、7. 45 (2H, dt, $J=7.4, 1.2$ Hz)、7. 55 (2H, d, $J=7.4$ Hz)、7. 75 (2H, d, $J=7.4$ Hz)

APCIMS (m/z) : 440 ($M+H^+$)

(b) 上記 (a) で得た化合物より実施例 92 (b) と同様の方法に従い標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0. 70–0. 78 (2H, m)、1. 14–1. 21 (3H, m)、1. 30–1. 38 (2H, m)、1. 40–1. 51 (4H, m)、1. 72 (1H, d, $J=12.4$ Hz)、1. 85 (4H, br s)、2. 22 (2H, t, $J=7.6$ Hz)、2. 40–2. 44 (2H, m)、2. 51 (4H, br s)、3. 19 (4H, t, $J=4.9$ Hz)、3. 69 (2H, dq, $J=8.9, 2.3$ Hz)、4. 22–4. 23 (1H, m)、4. 25 (2H, s)、5. 39 (1H, t, $J=6.5$ Hz)、7. 08 (1H, dd, $J=8.3, 2.3$ Hz)、7. 29 (1H, d, $J=8.3$ Hz)、7. 32 (1H, d, $J=2.3$ Hz)、7. 38 (2H, t, $J=7.3$ Hz)、7. 45 (2H, t, $J=7.3$ Hz)、7. 56 (2H, d, $J=7.6$ Hz)、7. 74 (2H, d, $J=7.6$ Hz)

ESIMS (m/z) : 659 ($M+H$)⁺

実施例 95 2-シクロヘキシル-6-[4-[4,4-ジフェニル-4-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)ブチル]ピペラジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン

(a) ジフェニル酢酸より、US 5712279 記載の方法に従い、4,4-ジフェニル-4-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)ブチルブロミドを合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 28–1. 36 (2H, m)、1. 85 (2H, dt, $J=7.3$ Hz)、2. 39–2. 43 (2H, m)、3. 32

(2H, t, $J=7.1$ Hz)、3.86 (2H, dq, $J=9.0$ Hz)、5.67 (1H, brs)、7.24–7.38 (10H, m)

TSIMS (m/z): 428 ($M+H$)⁺

(b) 上記 (a) で得た化合物より実施例 92 (b) と同様の方法に従い標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.14–1.26 (3H, m)、1.44–1.57 (6H, m)、1.70–1.74 (1H, m)、1.83–1.86 (4H, m)、2.33 (2H, t, $J=7.6$ Hz)、2.42–2.46 (2H, m)、2.56 (4H, brs)、3.22 (4H, t, $J=4.9$ Hz)、3.87 (2H, dq, $J=9.1, 2.4$ Hz)、4.23–4.24 (1H, m)、4.26 (2H, s)、5.74 (1H, t, $J=6.5$ Hz)、7.09 (1H, dd, $J=8.3, 2.4$ Hz)、7.26–7.37 (12H, m)

TSIMS (m/z): 647 ($M+H$)⁺

実施例 96 2-シクロヘキシル-6-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-キサンテン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン

(a) キサンテン-9-カルボン酸より、US 5712279 記載の方法に従い、4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-キサンテン-9-イル]ブチルブロミドを合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.90–0.98 (2H, m)、1.65–1.72 (2H, m)、2.25–2.30 (2H, m)、3.19 (2H, t, $J=7.0$ Hz)、3.77–3.85 (2H, m)、5.43 (1H, t, $J=6.1$ Hz)、7.09–7.16 (4H, m)、7.23–7.25 (2H, m)、7.29–7.33 (2H, m)

FABMS (m/z): 442 ($M+H$)⁺

(b) 上記 (a) で得た化合物より実施例 92 (b) と同様の方法に従い標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.82–0.88 (2H, m)、1.16–

1. 17 (1H, m)、1. 34-1. 40 (2H, m)、1. 43-1. 48 (4H, m)、1. 70-1. 73 (1H, m)、1. 84-1. 85 (4H, m)、2. 16-2. 19 (2H, m)、2. 28-2. 32 (2H, m)、2. 45-2. 46 (4H, m)、3. 13-3. 16 (4H, m)、3. 81 (2H, dq, $J=8.9, 2.3$ Hz)、4. 22-4. 23 (1H, m)、4. 25 (2H, s)、5. 47 (1H, t, $J=6.6$ Hz)、7. 05-7. 12 (5H, m)、7. 24-7. 32 (6H, m)

FABMS (m/z): 661 ($M+H$)⁺

実施例 97 2-ベンジル-7-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン

(a) WO 98 541 35 記載の方法に従い、2-ベンジル-7-(4-t-ブトキシカルボニル-ピペラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オンを合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 49 (9H, s)、2. 86 (2H, t, $J=6.7$ Hz)、3. 18 (4H, t, $J=5.0$ Hz)、3. 47 (2H, t, $J=6.7$ Hz)、3. 59 (4H, t, $J=5.0$ Hz)、4. 80 (1H, s)、7. 01 (1H, dd, $J=8.3, 2.2$ Hz)、7. 08 (1H, d, $J=8.3$ Hz)、7. 32 (5H, m)、7. 72 (1H, d, $J=2.2$ Hz)

ESIMS (m/z): 422 ($M+H$)⁺

(b) 上記 (a) で得た化合物 (2. 25 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。無水 MgSO₄ で乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。残渣を DMF (20 ml) に溶解した後、炭酸カリウム (1. 33 g) および実施例 87 (a) で得た化合物 (2. 26 g) を加え、50℃で3時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。無水 MgSO₄ で乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）で精製して、標記化合物（２．４０ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ０．７０－０．７５（２Ｈ，ｍ）、１．３５－１．３９（２Ｈ，ｍ）、２．１８（２Ｈ，ｔ， $J=7.6\text{ Hz}$ ）、２．４４－２．４８（６Ｈ，ｍ）、２．８３（２Ｈ，ｔ， $J=6.7\text{ Hz}$ ）、３．１６（４Ｈ，ｔ， $J=4.5\text{ Hz}$ ）、３．４４（２Ｈ，ｔ， $J=6.7\text{ Hz}$ ）、３．６５－３．７４（２Ｈ，ｍ）、４．７８（２Ｈ，ｓ）、５．３６（１Ｈ，ｔ， $J=6.4\text{ Hz}$ ）、６．９５（１Ｈ，ｄｄ， $J=8.4, 2.7\text{ Hz}$ ）、７．０３（１Ｈ，ｄ， $J=8.4\text{ Hz}$ ）、７．２６－７．２９（５Ｈ，ｍ）、７．３６（２Ｈ，ｄｔ， $J=7.5, 1.2\text{ Hz}$ ）、７．４４（２Ｈ，ｄｔ， $J=7.5, 1.2\text{ Hz}$ ）、７．５５（２Ｈ，ｄ， $J=7.5\text{ Hz}$ ）、７．６２（１Ｈ，ｄ， $J=2.7\text{ Hz}$ ）、７．７６（２Ｈ，ｄ， $J=7.5\text{ Hz}$)

TSIMS (m/z): 667 ($M+H$)⁺

実施例 98 ２－ベンジル－７－〔４－〔４－〔９－（２，２，２－トリフルオロエチルカルバモイル）－９Ｈ－キサンテン－９－イル〕ブチル〕ピペラジン－１－イル〕－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オン

実施例 97（a）得た化合物と、実施例 96（a）で得た化合物とを用いた以外は、実施例 97（b）と同様の方法により標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : ０．７９－０．８５（２Ｈ，ｍ）、１．３７－１．３９（２Ｈ，ｍ）、２．１６－２．１７（２Ｈ，ｍ）、２．２８－２．３２（２Ｈ，ｍ）、２．４５（４Ｈ，ｂｒｓ）、２．８３（２Ｈ，ｔ， $J=6.6\text{ Hz}$ ）、３．１５（４Ｈ，ｂｒｓ）、３．４４（２Ｈ，ｔ， $J=6.6\text{ Hz}$ ）、３．８１（２Ｈ，ｄｑ， $J=8.9, 2.4\text{ Hz}$ ）、４．７８（２Ｈ，ｓ）、５．４６（１Ｈ，ｔ， $J=6.5\text{ Hz}$ ）、６．９６（１Ｈ，ｄｄ， $J=8.4, 2.7\text{ Hz}$ ）、７．０３（１Ｈ，ｄ， $J=8.4\text{ Hz}$ ）、７．０８－７．１２（４Ｈ，ｍ）、７．２４－７．３２（９Ｈ，ｍ）、７．６７（１Ｈ，ｄ， $J=2.4\text{ Hz}$)

TSIMS (m/z): 683 ($M+H$)⁺

実施例 99 2-(テトラヒドロピラン-2-イル)メチル-7-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン

(a) 2-(テトラヒドロピラン-2-イル)メチルプロミドより、実施例 97 (a) と同様の方法に従い 2-(テトラヒドロピラン-2-イル)メチル-7-(4-t-ブトキシカルボニル-ピペラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オンを合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26-1.35 (1H, m)、1.45-1.64 (12H, m)、1.68 (1H, d, $J=12.9\text{ Hz}$)、1.83-1.84 (1H, m)、2.88 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$)、3.15 (4H, t, $J=5.1\text{ Hz}$)、3.29 (1H, dd, $J=13.9, 7.6\text{ Hz}$)、3.38 (1H, dt, $J=11.3, 2.7\text{ Hz}$)、3.56-3.66 (6H, m)、3.69-3.75 (1H, m)、3.85 (1H, dd, $J=13.9, 3.5\text{ Hz}$)、3.93-3.96 (1H, m)、6.99 (1H, dd, $J=8.3, 2.7\text{ Hz}$)、7.08 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$)、7.64 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$)

TSIMS (m/z): 430 ($M+H$) $^+$

(b) 上記 (a) で得た化合物と、実施例 87 (a) で得た化合物とより、実施例 97 (b) と同様の方法に従い標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.72-0.74 (2H, m)、1.22-1.34 (3H, m)、1.36-1.50 (2H, m)、1.65 (1H, d, $J=12.7\text{ Hz}$)、1.79-1.86 (1H, m)、2.17 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$)、2.43-2.47 (6H, m)、2.86 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$)、3.14 (4H, t, $J=4.8\text{ Hz}$)、3.27 (1H, dd, $J=13.7, 7.4\text{ Hz}$)、3.37 (1H, dt, $J=11.4, 2.6\text{ Hz}$)、3.57-3.73 (5H, m)、3.85 (1H, dd, $J=13.7, 3.4\text{ Hz}$)、3.94 (1H, d, $J=11.4\text{ Hz}$)、5.36 (1H, t, $J=6.5\text{ Hz}$)、6.94 (1H, dd, $J=8.4, 2.8\text{ Hz}$)、7.04 (1H,

d, $J=7.3$ Hz)、7.37 (2H, dt, $J=7.5, 1.2$ Hz)、7.45 (2H, dt, $J=7.5, 1.2$ Hz)、7.55 (2H, d, $J=7.3$ Hz)、7.60 (1H, d, $J=2.7$ Hz)、7.77 (2H, d, $J=7.3$ Hz)

TSIMS (m/z) : 675 ($M+H$)⁺

実施例100 2-(テトラヒドロピラン-2-イル)メチル-7-[4-[3-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]プロピル]ピペラジン-1-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン

実施例99(a)で得た化合物と、実施例93(a)で得た化合物とより、実施例97(b)と同様の方法に従い標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.88-0.91 (2H, m)、1.25-1.31 (1H, m)、1.47-1.52 (3H, m)、1.65-1.68 (1H, m)、1.79-1.86 (1H, m)、2.21 (2H, brs)、2.35 (4H, brs)、2.46-2.50 (2H, m)、2.85 (2H, t, $J=6.6$ Hz)、3.11 (4H, brs)、3.26 (1H, dd, $J=13.8, 7.5$ Hz)、3.37 (1H, dt, $J=11.3, 2.8$ Hz)、3.56-3.62 (2H, m)、3.65-3.73 (3H, m)、3.84 (1H, dd, $J=13.8, 3.6$ Hz)、3.93 (1H, d, $J=11.3$ Hz)、5.36 (1H, t, $J=6.5$ Hz)、6.92 (1H, dd, $J=8.3, 2.7$ Hz)、7.03 (1H, d, $J=8.3$ Hz)、7.38 (2H, dt, $J=7.5, 1.2$ Hz)、7.45 (2H, dt, $J=7.5, 1.2$ Hz)、7.55-7.57 (3H, m) 7.78 (2H, d, $J=7.1$ Hz)

TSIMS (m/z) : 661 ($M+H$)⁺

実施例101 2-(テトラヒドロピラン-2-イル)メチル-7-[4-[4-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-キサンテン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノ

リン-1-オン

実施例99(a)で得た化合物と、実施例96(a)で得た化合物とより、実施例97(b)と同様の方法に従い標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.81–0.85 (2H, m)、1.31–1.38 (3H, m)、1.47–1.52 (3H, m)、1.67 (1H, d, $J=12.9\text{ Hz}$)、1.79–1.86 (1H, m)、2.17 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$)、2.27–2.32 (2H, m)、2.44 (4H, brs)、2.85 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$)、3.13 (4H, brs)、3.27 (1H, dd, $J=13.7, 7.4\text{ Hz}$)、3.38 (1H, dt, $J=11.4, 2.5\text{ Hz}$)、3.55–3.62 (2H, m)、3.69–3.70 (1H, m)、3.78–3.86 (3H, m)、3.94 (1H, d, $J=11.4\text{ Hz}$)、5.44 (1H, t, $J=6.5\text{ Hz}$)、6.94 (1H, dd, $J=8.3, 2.7\text{ Hz}$)、7.04 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$)、7.08–7.12 (4H, m)、7.24–7.32 (4H, m)、7.59 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$)

FABMS (m/z): 691 ($M+H$) $^+$

実施例102 7-[4-[4-[9-[アリル-(2,2,2-トリフルオロエチル)カルバモイル]-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジーン-1-イル]-2-ベンジル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン

実施例97の化合物(67mg)をトルエン(5ml)に溶解し、水酸化ナトリウム(12mg)、炭酸カリウム(28mg)、テトラブチルアンモニウム水素硫酸塩(8mg)、およびアリルブロミド(0.010ml)を加え、60℃で一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水 MgSO_4 で乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。残渣を分取用TLC(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して、標記化合物(17mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.49 (2H, m)、1.27 (2H, m)、2.12 (2H, m)、2.32 (2H, m)、2.43 (4H, m)、2.83 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$)、2.88 (2H, brs)、3.15 (4H,

m)、3.44 (2H, t, $J=6.6$ Hz)、3.95 (2H, m)、4.57–4.81 (3H, m)、4.78 (2H, s)、6.96 (1H, dd, $J=2.4, 8.3$ Hz)、7.03 (1H, d, $J=8.3$ Hz)、7.27–7.44 (11H, m)、7.67 (1H, d, $J=2.4$ Hz)、7.79 (2H, dd, $J=0.8, 7.4$ Hz)

TSIMS (m/z): 707 ($M+H$)⁺

実施例103 7-ベンジル-2-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-5,6-ジヒドロ-7H-1,7-ナフチリジン-8-オン

(a) 2,3-ルチジン (1.0 g, 9.33 mmol) を1,4-ジオキサン (20 ml) 溶液中、二酸化セレン (1.24 g, 11.2 mmol) とアルゴン雰囲気下1時間還流した後、室温に戻し反応溶液を濾過した。濾液を減圧下、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 5:2) で精製して、無色の液体の3-メチルピリジン-2-カルバアルデヒドを422 mg (37.3%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.44 (3H, s)、7.26 (1H, dd, $J=4.9, 7.6$ Hz)、7.66 (1H, d, $J=7.6$ Hz)、8.26 (1H, d, $J=4.9$ Hz)

TSIMS (M/Z): 122 ($M+H$)⁺

(b) 上記(a)で得られた化合物 (170 mg, 1.4 mmol) を水 (5 ml) 溶媒中0℃にて酸化銀(I) (650 mg, 2.81 mmol) を加え、30分攪拌した。次に苛性ソーダ (56 mg, 1.4 mmol) をゆっくり加え5分攪拌した。反応溶液を濾過をし、残渣を5N塩酸で洗浄した。濾液をあわせ中性にした後、減圧下水溶媒を留去した。残渣をエタノールで洗浄し、エタノールを減圧下留去した。残渣白色結晶の3-メチルピリジン-2-カルボン酸を142 mg (73.5%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.67 (3H, s)、7.39 (1H, dd, $J=4.7, 7.8$ Hz)、7.63 (1H, d, $J=7.8$ Hz)、8.66

(1H, d, $J = 4.7$ Hz)、10.20 (1H, s)

TSIMS (M/Z) : 138 (M+H)⁺

(c) 上記 (b) で得られた化合物 (1.2 g) を 1 N 塩酸エタノールにて 2 時間還流をした。溶液を減圧下留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム溶液および酢酸エチルを加え抽出した。有機層の溶媒を留去して、無色液体の 3-メチルピリジン-2-カルボン酸エチルエステルを 1.1 g (76.1%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.14 (3H, t, $J = 7.2$ Hz)、2.57 (3H, s)、4.39 (2H, q, $J = 7.2$ Hz)、7.69 (1H, d, $J = 5.1$ Hz)、8.55 (1H, d, $J = 5.1$ Hz)、8.57 (1H, s)

TSIMS (M/Z) : 166 (M+H)⁺

(d) 上記 (c) で得られた化合物 (200 mg) の四塩化炭素溶液 (4 ml) に N-ブロモコハク酸イミド (215 mg) および 2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) (198 mg) を加え、3 時間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、濾過後、濾液を氷浴下、減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製して、赤色の個体の 3-ブロモメチルピリジン-2-カルボン酸エチルエステルを (183 mg) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (3H, t, $J = 7.2$ Hz)、4.90 (2H, s)、7.76 (1H, d, $J = 5.1$ Hz)、8.68 (1H, d, $J = 5.1$ Hz)、8.74 (1H, s)

TSIMS (M/Z) : 244 (M+H)⁺

(e) 上記 (d) で得られた化合物 (183 mg) のジメチルスルフォキシド溶液 (4 ml) に室温で青酸ソーダ (36.7 mg) をゆっくり加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml)、酢酸エチル (50 ml) を加え、分液を行った。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、白色結晶の 3-シアノメチルピリジン-2-カルボン酸エチルエステルを (92.7 mg) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.28 (3H, s), 4.50 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=4.6, 8.0\text{ Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.75 (1H, d, $J=4.6\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 190 ($M+H$) $^+$

(f) 上記(e)で得られた化合物(190mg, 1.0mmol)のEtOH(8ml)溶液中にラネーニッケル(19mg)を加え、水素雰囲気下50℃で2時間加熱した。反応溶液をセライト濾過を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して、無色の固体の5,6-ジヒドロ-7H-1,7-ナフチリジン-8-オンを110mg(74.3%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.07 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.63 (2H, dt, $J=2.9, 6.6\text{ Hz}$), 7.38 (1H, dd, $J=4.6, 7.7\text{ Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.78 (1H, br s), 8.71 (1H, d, $J=4.6\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 149 ($M+H$) $^+$

(g) 上記(f)で得られた化合物(80mg, 0.54mmol)のトルエン溶液(2ml)に炭酸カリウム(149mg)、水酸化ナトリウム(75.6mg)、テトラブチルアンモニウム水素硫酸塩(18.3mg)、及びベンジルブロミド(134mg)を加え、80℃で一晩攪拌した。室温まで冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液(5ml)を加え、酢酸エチルと水で分液した。酢酸エチル層を塩化ナトリウム水溶液で水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製して、白色結晶の7-ベンジル-5,6-ジヒドロ-7H-1,7-ナフチリジン-8-オンを62mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.97 (2H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 3.50 (2H, t, $J=6.7\text{ Hz}$), 4.84 (2H, s), 7.28-7.38 (6H, m), 7.55 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 8.71 (1H, d, $J=4.4\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 239 ($M+H$) $^+$

(h) 上記 (g) で得られた化合物 (73 mg) を *m*-クロロ過安息香酸 (52.9 g) のクロロホルム溶液 (3 ml) に 0℃ でゆっくり加える。ゆっくり室温まで上げ、3 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え、クロロホルムと水で分液した。クロロホルム層を塩化ナトリウム水溶液で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 40 : 1) で精製して、白色結晶の 7-ベンジル-1-オキソ-5, 6-ジヒドロ-7H-1, 7-ナフチリジン-8-オンを (33 mg) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.85 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.44 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.78 (2H, s), 7.00 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.20 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.27-7.38 (5H, m), 8.20 (1H, d, J = 7.6 Hz)

TSIMS (M/Z) : 255 (M+H)⁺

(i) 上記 (h) で得られた化合物 (135 mg) のオキシ塩化燐 (5 ml) 溶液を 50℃ で 7 時間攪拌した。反応溶液を 0℃ まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を液性が中性になるまで加え、さらに酢酸エチルを加え分液をした。酢酸エチル層を塩化ナトリウム水溶液で水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 10 : 1) で精製して、白色結晶の 7-ベンジル-2-クロロ-5, 6-ジヒドロ-7H-1, 7-ナフチリジン-8-オンを (72 mg) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.96 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.51 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.83 (2H, s), 7.28-7.39 (10H, m), 7.51 (1H, d, J = 8.1 Hz)

TSIMS (M/Z) : 273 (M+H)⁺

(j) 上記 (i) で得られた化合物 (36 mg) を 3, 3-ジフェニル-1-プロピルピペラジン (40 mg) と 50℃ で 4 時間、120℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 30 : 1) で精製して、白色結晶の標記化合物を (22 mg) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.35 (4H, m), 2.60 (4H, br

s)、2.79 (2H, t, $J=6.8$ Hz)、3.45 (2H, t, $J=6.8$ Hz)、3.68 (4H, brs)、4.00 (1H, t, $J=7.5$ Hz)、4.79 (2H, s)、6.70 (1H, d, $J=6.8$ Hz)、7.18–7.34 (16H, m)

TSIMS (M/Z) : 517 ($M+H$)⁺

実施例104 2-ベンジル-7-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-2,6-ナフチリジン-1-オン

(a) 3,4-ルチジン (21.4 g) のジフェニルエーテル (200 ml) の溶液に二酸化セレン (36 g) を加え155℃で4時間加熱した。その後185℃で1時間加熱した。反応溶液を室温まで冷却し、濾過をした。残渣を沸騰したお湯で洗浄し、水層をクロロホルムにより洗浄した。水層を減圧で溶媒を留去して、白色結晶の3-メチルイソニコチン酸 (26 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.67 (3H, s)、7.39 (1H, dd, $J=4.7, 7.8$ Hz)、7.63 (1H, d, $J=7.8$ Hz)、8.66 (1H, d, $J=4.7$ Hz)、10.20 (1H, s)

TSIMS (M/Z) : 138 ($M+H$)⁺

(b) 上記(a)で得られた化合物 (26 g) より、実施例103の(c)と同様の方法に従い、無色液体の3-メチルイソニコチン酸エチルエステル (20.6 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.14 (3H, t, $J=7.2$ Hz)、2.57 (3H, s)、4.39 (2H, q, $J=7.2$ Hz)、7.69 (1H, d, $J=5.1$ Hz)、8.55 (1H, d, $J=5.1$ Hz)、8.57 (1H, s)

TSIMS (M/Z) : 166 ($M+H$)⁺

(c) 上記(b)で得られた化合物 (1.65 g) より、実施例103の(d)と同様の方法に従い、赤色結晶の3-ブロモメチルイソニコチン酸エチルエステル (1.7 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$)、4.90 (2H, s)、7.76 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$)、8.68 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$)、8.74 (1H, s)

TSIMS (M/Z): 244 ($M+H$) $^+$

(d) 上記(c)で得られた化合物(1.7 g)より、実施例103の(e)と同様の方法に従い、白色結晶の3-シアノメチルイソニコチン酸エチルエステルを(185 mg)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$)、4.28 (3H, s)、4.50 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$)、7.55 (1H, d, $J=4.6$, 8.0 Hz)、8.01 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$)、8.75 (1H, d, $J=4.6\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 191 ($M+H$) $^+$

(e) 上記(d)で得られた化合物(180 mg)より、実施例103の(f)と同様の方法に従い、白色結晶の3,4-ジヒドロ-2H-2,6-ナフチリジン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.04 (2H, t, $J=6.7\text{ Hz}$)、3.64 (2H, dt, $J=3.0$, 6.7 Hz)、6.22 (1H, br s)、7.87 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$)、8.61 (1H, s)、8.68 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 149 ($M+H$) $^+$

(f) 上記(e)で得られた化合物(75 mg)から、実施例103の(g)と同様の方法により、白色結晶の2-ベンジル-3,4-ジヒドロ-2H-2,6-ナフチリジン-1-オンを(95 mg)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.96 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$)、3.55 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$)、4.80 (2H, s)、7.27-7.37 (5H, m)、7.95 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$)、8.54 (1H, s)、8.68 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 239 ($M+H$) $^+$

(g) 上記(f)で得られた化合物(83 mg)より、実施例103(h)と同様

の方法に従い、白色結晶の2-ベンジル-6-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-2, 6-ナフチリジン-1-オンを(75mg)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.91 (2H, t, $J=6.7\text{ Hz}$)、3.55 (2H, t, $J=6.7\text{ Hz}$)、4.78 (2H, s)、7.31-7.35 (5H, m)、7.98 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$)、8.09 (1H, s)、8.18 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 255 ($M+H$)⁺

(h) 上記(g)で得られた化合物(66mg)より、実施例103(i)と同様の方法に従い、白色結晶の2-ベンジル-7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-2, 6-ナフチリジン-1-オンを(5mg)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.94 (2H, t, $J=6.7\text{ Hz}$)、3.53 (2H, t, $J=6.7\text{ Hz}$)、4.79 (2H, s)、7.31-7.35 (5H, m)、7.99 (1H, s)、8.31 (1H, s)

TSIMS (M/Z): 273 ($M+H$)⁺

(i) 上記(h)で得られた化合物(5mg)より、実施例103の(j)と同様の方法に従い、白色結晶の標記化合物を(4mg)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.25 (4H, m)、2.49 (4H, br s)、2.74 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$)、3.39 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$)、3.53 (4H, br s)、3.93 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)、4.71 (2H, s)、7.12-7.27 (16H, m)、7.99 (1H, s)

TSIMS (M/Z): 517 ($M+H$)⁺

実施例105 2-ベンジル-5-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-3, 4-ジヒドロ-2H-2, 6-ナフチリジン-1-オン

(a) 実施例104(g)で得られた化合物(66mg)を用いて実施例103の(i)と同様の方法に従い、白色結晶の2-ベンジル-5-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2H-2, 6-ナフチリジン-1-オンを(35mg)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.05 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$)、3.5

5 (2H, t, $J=7.2$ Hz)、4.79 (2H, s)、7.31–7.36 (5H, m)、7.94 (1H, d, $J=5.1$ Hz)、8.45 (1H, d, $J=5.1$ Hz)

TSIMS (M/Z): 273 ($M+H$)⁺

(b) 上記 (a) で得られた化合物 (25 mg) より、実施例 103 の (h) と同様の方法に従い、白色結晶の標記化合物 (6 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.29–2.41 (4H, m)、2.54 (4H, br s)、2.79 (2H, t, $J=6.5$ Hz)、3.17 (4H, br s)、3.42 (2H, t, $J=6.5$ Hz)、4.02 (1H, t, $J=7.2$ Hz)、4.76 (2H, s)、7.15–7.33 (15H, m)、7.55 (1H, d, $J=5.0$ Hz)、8.33 (1H, d, $J=5.0$ Hz)

FABMS (M/Z): 517 ($M+H$)⁺

実施例 106 6-ベンジル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-7,8-ジヒドロ-6H-1,6-ナフチリジン-5-オン

(a) ムコブロミン酸より、Org. Syntheses, 32, 95 (1952) に記載の方法と同様にして合成したニトロマロンアルデヒドナトリウム一水和物より、J. Am. Chem. Soc., 75, 737–8 (1953) に記載と同様の方法に従い、2-メチル-5-ニトロニコチン酸エチルエステルを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.54 (3H, t, $J=7.0$ Hz)、2.98 (3H, s)、4.43 (2H, q, $J=7.0$ Hz)、8.94 (1H, d, $J=2.5$ Hz)、9.41 (1H, d, $J=2.5$ Hz)

TSIMS (M/Z): 211 ($M+H$)⁺

(b) 上記 (a) で得られた化合物 (562 mg) のエタノール溶液 (15 ml) にアルゴン雰囲気下 10%パラジウム炭素 (40 mg) を加え、水素置換し、これを 3 時間攪拌した。反応溶液をセライト濾過し、濾液を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム:メタノール=20:1) で精製して、無色の結晶の 5-アミノ-2-メチルニコチン酸エチルエステルを (480

mg) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$)、2.70 (3H, s)、3.68 (2H, brs)、4.36 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$)、7.52 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$)、8.11 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 181 ($M+H$) $^+$

(c) 上記(b)で得られた化合物(4.5 g)の塩化メチレン溶液(90 ml)に、二炭酸ジ-*t*-ブチル(5.99 g)を加え、0℃に冷却しトリエチルアミン(4.18 ml)をゆっくり加えた。さらに徐々に加熱し、2時間還流を行った。反応溶液を室温まで冷却した後、飽和塩化アンモニウム水溶液(100 ml)、クロロホルム(200 ml)を加え、分液をした。クロロホルム層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液を減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して、黄色の結晶の5-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチルニコチン酸エチルエステルを(3.36 g)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$)、1.53 (9H, s)、2.73 (3H, s)、4.38 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$)、6.56 (1H, brs)、8.36 (1H, s)、8.51 (1H, s)

TSIMS (M/Z): 166 ($M+H$) $^+$

(d) 上記(c)で得られた化合物(56 mg)より、実施例103の(d)と同様の方法に従い、5-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-2-ブロモメチルニコチン酸エチルエステルを(43 mg)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$)、1.54 (9H, s)、4.43 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$)、5.00 (2H, s)、6.69 (1H, brs)、8.46 (1H, s)、8.58 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 359 ($M+H$) $^+$, FABMS (M/Z): 359 ($M+H$) $^+$

(e) 上記(d)で得られた化合物(450 mg)より、実施例103の(e)と

同様の方法に従い、白色結晶の5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-シアノメチルニコチン酸エチルエステルを(130mg)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$)、1.54 (9H, s)、4.34 (2H, s)、4.42 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$)、6.73 (1H, s)、8.59 (1H, s)、8.61 (1H, s)

EIMS (M/Z): 305 (M)⁺

(f) 上記(e)で得られた化合物(130mg)より、実施例103の(f)と同様の方法に従い、白色結晶の3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-7,8-ジヒドロ-6H-1,6-ナフチリジン-5-オンを(45mg)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (9H, s)、3.16 (2H, t, $J=5.0\text{ Hz}$)、3.63 (2H, t, $J=5.0\text{ Hz}$)、6.54 (1H, br s)、8.27 (1H, s)、8.74 (1H, s)

TSIMS (M/Z): 264 ($M+H$)⁺

(g) 上記(f)で得られた化合物(260mg)の1,4-ジオキサン溶液(5ml)に濃塩酸(2ml)を加え、1時間室温で撹拌した。反応溶液を0℃に冷却し、酢酸エチル(80ml)を加え、つづいて飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えた。分液を行い、酢酸エチル層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ジクロロメタン:メタノール=10:1)で精製して、白色の固体の3-アミノ-7,8-ジヒドロ-6H-1,6-ナフチリジン-5-オンを(140mg)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.07 (2H, t, $J=6.7\text{ Hz}$)、3.61 (2H, dt, $J=2.9, 6.7\text{ Hz}$)、6.37 (2H, br s)、7.62 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$)、8.12 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$)

EIMS (M/Z): 163 (M)⁺

(h) 上記(g)で得られた化合物(40mg)を40%臭化水素酸(1.5ml)に溶解し、水(1.0ml)を加えた撹拌した溶液を0℃に冷却した。この水溶液に、亜硝酸ナトリウム(28mg)を水(1ml)に溶解したものをゆっくり滴下した。泡の発生がやむまで0℃で撹拌し、この水溶液を、臭化銅(II)(35mg)

g)、40%臭化水素酸(1.5ml)、および水(1.0ml)の混合水溶液中に室温でゆっくり滴下した。反応溶液を80℃で1時間攪拌した後、0℃まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびクロロホルムを加え、分液した。クロロホルム層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ジクロロメタン:メタノール=10:1)で精製して、白色の固体の3-ブromo-7,8-ジヒドロ-6H-1,6-ナフチリジン-5-オンを(12mg)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.17 (2H, t, $J=4.5\text{ Hz}$)、3.67 (2H, dt, $J=2.9, 4.5\text{ Hz}$)、6.45 (1H, brs)、8.46 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$)、8.70 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$)

EIMS (M/Z): 228 (M) $^+$

(i) 上記(h)で得られた化合物(60mg)を、3-ジフェニル-1-プロピル-ピペラジン(89mg)、酢酸パラジウム(II)(0.9mg)、R-(+)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(2.5mg)および炭酸セシウム(121mg)と共にトルエン溶媒中で、アルゴン雰囲気下100℃で5時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、飽和塩化アンモニウム水溶液(100ml)およびクロロホルム(200ml)を加え、分液をした。クロロホルム層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液を減圧で溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(クロロホルム:メタノール=10:1)で精製して、白色固体の3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-7,8-ジヒドロ-6H-1,6-ナフチリジン-5-オンを(50mg)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30 (4H, m)、2.58 (4H, t, $J=5.0\text{ Hz}$)、3.20 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$)、3.26 (4H, t, $J=5.0\text{ Hz}$)、3.62 (2H, td, $J=6.9, 20.3\text{ Hz}$)、4.02 (1H, t, $J=7.1\text{ Hz}$)、7.15-7.33 (10H, m)、7.80 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$)、8.31 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 427 ($M+H$) $^+$

(j) 上記(i)で得られた化合物(41mg)より、実施例103の(g)と同

様の方法に従い、白色固体の標記化合物を（36mg）得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.29–2.34 (4H, m)、2.58 (4H, brs)、3.04 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$)、3.27 (4H, brs)、3.53 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$)、4.02 (1H, t, $J=6.9\text{ Hz}$)、4.79 (2H, s)、7.16–7.38 (15H, m)、7.89 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$)、8.27 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$)

FABMS (M/Z): 517 ($M+H$) $^+$

実施例107 N-ベンジル-N-シクロヘキシル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-6-メチルニコチンアミド

(a) 実施例106の(b)で得られた化合物(1.3g)より、実施例106の(h)と同様の方法に従い、2-メチル-5-ブロムニコチン酸エチルエステルを(913mg)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$)、2.79 (3H, s)、4.39 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$)、8.31 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$)、8.66 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 292 ($M+H$) $^+$

(b) 上記(a)で得られた化合物(50mg)より、実施例106の(i)と同様の方法に従い、3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-6-メチルニコチン酸エチルエステルを(72mg)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$)、2.32 (4H, m)、2.58 (4H, brs)、2.71 (3H, s)、3.21 (4H, brs)、4.02 (1H, t, $J=6.9\text{ Hz}$)、4.37 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$)、7.17–7.30 (10H, m)、7.67 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$)、8.28 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$)

FABMS (M/Z): 444 ($M+H$) $^+$

(c) 上記(b)で得られた化合物(72mg)のエタノール溶液(2ml)に5N水酸化ナトリウム水溶液(0.5ml)を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液の溶媒を減圧留去し、残渣にエタノール(10ml)を加え攪拌した。これを濾過

し、濾液の溶媒を減圧留去した。残留物に飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加え、分液を行った。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去して、白色結晶 3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-6-メチルニコチン酸を (60 mg) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.40-2.44 (4H, m)、2.45 (3H, s)、2.94 (4H, brs)、3.15 (4H, brs)、4.00 (1H, t, $J=7.0\text{ Hz}$)、7.02-7.11 (10H, m)、7.65 (1H, s)、7.94 (1H, s)

TSIMS (M/Z): 416 ($M+H$)⁺

(d) 上記(c)で得られた化合物 (60 mg) の塩化メチレン溶液 (2 ml) にベンジルシクロヘキシルアミン (55 mg) を加え、0℃まで冷却した。1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (36 mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (23.4 mg)、トリエチルアミン (24 μ l) を加え、室温まで温度を上昇させ一晩攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 ml) およびクロロホルム (50 ml) を加え、分液をした。クロロホルム層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム: メタノール=10:1) で精製して、標記化合物を (55 mg) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89-1.92 (10H, m)、2.26-2.38 (4H, m)、2.40 (3/2H, s)、2.49 (3/2H, s)、2.59 (4H, brs)、3.20 (4H, brs)、3.31 (1/2H, brs)、4.01 (3/2H, m)、4.30-4.90 (2H, m)、6.70 (1/2H, d, $J=3.0\text{ Hz}$)、7.00 (1/2H, d, $J=3.0\text{ Hz}$)、7.05 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$)、7.19-7.38 (14H, m)、8.07 (1/2H, d, $J=2.8\text{ Hz}$)、8.23 (1/2H, d, $J=2.8\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 587 ($M+H$)⁺

実施例 108 N-ベンジル-N-シクロヘキシル-2-[4-(3,3-ジフェ

ニル-1-プロピル) ピペラジン-1-イル] -5-メチルイソニコチンアミド

(a) 実施例104の(b)で得られた化合物(15.0g)より、実施例103の(h)と同様の方法に従い、3-メチル-1-オキソイソニコチン酸エチルエステルを(15.5g)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$)、2.56 (3H, s)、4.38 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$)、7.83 (1H, d, $J=6.8\text{Hz}$)、8.09 (1H, d, $J=6.8\text{Hz}$)、8.11 (1H, s)

TSIMS (M/Z): 182 ($M+H$) $^+$

(b) 上記(a)で得られた化合物(2.1g)より、実施例103の(i)と同様の方法に従い、6-クロロ-3-メチルイソニコチン酸エチルエステルを(609mg)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$)、2.53 (3H, s)、4.40 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$)、7.73 (1H, s)、8.33 (1H, s)

TSIMS (M/Z): 199 ($M+H$) $^+$

(c) 上記(b)で得られた化合物(186mg)より、実施例107の(b)と同様の方法に従い、2-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-5-メチルイソニコチン酸エチルエステルを(89mg)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$)、2.37 (4H, m)、2.40 (3H, s)、2.58 (4H, brs)、3.57 (4H, brs)、4.00 (1H, t, $J=7.0\text{Hz}$)、4.38 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$)、7.06 (1H, s)、7.15-7.30 (10H, m)、8.09 (1H, s)

TSIMS (M/Z): 444 ($M+H$) $^+$

(d) 上記(c)で得られた化合物(72mg)より、実施例107の(c)と同様の方法に従い、2-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-5-メチルイソニコチン酸を(60mg)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.15 (3H, s)、2.42-2.43

(4H, m)、2.97 (4H, brs)、3.15 (4H, brs)、3.99 (1H, t, $J=7.0$ Hz)、6.82 (1H, s)、7.02–7.11 (10H, m)、8.02 (1H, s)

TSIMS (M/Z) : 416 (M+H)⁺

(e) 上記 (d) で得られた化合物 (60 mg) とベンジルシクロヘキシルアミン (60 mg) とより、実施例 107 の (d) と同様の方法に従い、標記化合物を (55 mg) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.88–1.86 (10H, m)、2.11 (3/2H, s)、2.20 (3/2H, s)、2.26–2.37 (4H, m)、2.52 (4H, m)、3.49 (4H, m)、4.01 (1H, t, $J=7.0$ Hz)、4.30–4.89 (3H, m)、6.23 (1/2H, brs)、6.46 (1/2H, brs)、7.10–7.39 (15H, m)、7.95 (1/2H, brs)、8.06 (1/2H, brs)

TSIMS (M/Z) : 587 (M+H)⁺

実施例 109 N-ベンジル-N-シクロヘキシル-2-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-3-メチルイソニコチンアミド

(a) 実施例 108 の (a) で得られた化合物 (12.8 g) より、実施例 103 の (i) と同様の方法に従い、2-クロロ-3-メチルイソニコチン酸エチルエステルを (11.4 g) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.41 (3H, t, $J=7.0$ Hz)、2.59 (3H, s)、4.41 (2H, q, $J=7.0$ Hz)、7.52 (1H, d, $J=5.1$ Hz)、8.33 (1H, d, $J=5.1$ Hz)

TSIMS (M/Z) : 199 (M+H)⁺

(b) 上記 (a) で得られた化合物 (11.4 g) より、実施例 107 の (b) と同様の方法に従い、2-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-3-メチルイソニコチン酸エチルエステルを (7.8 g) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.38 (3H, t, $J=7.1$ Hz)、2.21–2.58 (4H, m)、2.41 (3H, s)、2.58 (4H, brs)、

3. 21 (4H, brs)、4. 03 (1H, t, $J=7.3$ Hz)、4. 37 (2H, q, $J=7.1$ Hz)、7. 14–7. 28 (11H, m)、8. 22 (1H, d, $J=4.9$ Hz)

TSIMS (M/Z): 444 ($M+H$)⁺

(c) 上記 (b) で得られた化合物 (1. 4 g) より、実施例 107 の (c) と同様の方法に従い、2-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル) ピペラジン-1-イル]-3-メチルイソニコチン酸 (1. 12 g) を得た。

¹H-NMR (CD_3OD) δ : 2. 20 (3H, s)、2. 40–2. 44 (4H, m)、2. 97 (4H, brs)、3. 15 (4H, brs)、3. 97 (1H, t, $J=7.0$ Hz)、6. 88 (1H, d, $J=4.9$ Hz)、7. 02–7. 11 (10H, m)、7. 94 (1H, d, $J=4.9$ Hz)

TSIMS (M/Z): 416 ($M+H$)⁺

(d) 上記 (c) で得られた化合物 (670 mg) とベンジルシクロヘキシルアミン (610 mg) とより、実施例 107 の (d) と同様の方法に従い、標記化合物を (750 mg) 得た。

¹H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0. 86–1. 86 (10H, m)、2. 09 (3/2H, s)、2. 56 (3/2H, s)、2. 30–2. 35 (4H, m)、2. 58 (4H, m)、3. 07–3. 31 (4H, m)、4. 04 (1H, t, $J=7.0$ Hz)、4. 30 (1/2, brs)、4. 45 (1/2H, brs)、4. 65 (1/2H, d, $J=5.9$ Hz)、4. 79 (1/2H, d, $J=5.9$ Hz)、6. 70 (1/2H, d, $J=4.9$ Hz)、6. 79 (1/2H, d, $J=4.9$ Hz)、7. 06–7. 28 (15H, m)、8. 04 (1/2H, d, $J=4.8$ Hz)、8. 20 (1/2H, d, $J=4.8$ Hz)

TSIMS (M/Z): 587 ($M+H$)⁺

実施例 110 N-アリル-N-シクロヘキシル-2-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル) ピペラジン-1-イル]-5-メチルイソニコチンアミド

実施例 108 の (d) で得られた化合物 (50 mg) とアリルシクロヘキシルアミン (34 mg) とより、実施例 107 の (d) と同様の方法に従い、標記化合物

を (47 mg) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88–1.85 (10H, m)、2.09 (3/2H, s)、2.14 (3/2H, s)、2.33 (4H, m)、2.52 (4H, brs)、3.49 (4H, brs)、3.95–4.02 (2H, m)、4.14 (1H, m)、4.40 (1H, m)、4.95 (1/2H, d, $J=17.6\text{ Hz}$)、5.04 (1/2H, d, $J=9.7\text{ Hz}$)、5.16 (1/2H, d, $J=9.7\text{ Hz}$)、5.26 (1/2H, d, $J=17.6\text{ Hz}$)、5.65 (1/2H, m)、5.95 (1/2H, m)、6.40 (1H, s)、7.18–7.30 (10H, m)、8.02 (1H, d, $J=17.3\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 537 ($M+H$)⁺

実施例 111 N-アリル-N-シクロヘキシル-2-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-3-メチルイソニコチンアミド

実施例 109 の (c) で得られた化合物 (50 mg) とアリルシクロヘキシルアミン (34 mg) とより、実施例 107 の (d) と同様の方法に従い、標記化合物を (44 mg) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00–1.85 (10H, m)、2.15 (3/2H, s)、2.20 (3/2H, s)、2.30–2.35 (4H, m)、2.58 (4H, brs)、3.16 (4H, brs)、3.71 (1H, m)、3.99–4.14 (2H, m)、4.41 (1H, m)、4.90 (1/2H, dd, $J=1.8, 12.0\text{ Hz}$)、5.02 (1/2H, dd, $J=1.8, 9.4\text{ Hz}$)、5.16 (1/2H, dd, $J=1.8, 9.4\text{ Hz}$)、5.26 (1/2H, dd, $J=1.8, 12.0$)、5.62 (1/2H, m)、5.96 (1/2H, m)、6.71 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$)、7.15–7.30 (10H, m)、8.17 (1H, dd, $J=4.9, 9.7\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 537 ($M+H$)⁺

実施例 112 N-アリル-N-シクロヘキシル-3-メチル-2-[4-[3-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9

ーイル] プロピル] ピペラジン-1-イル] イソニコチンアミド

(a) 実施例 106 (i) と同様の方法において、3-ブロモ-7, 8-ジヒドロ-6H-1, 6-ナフチリジン-5-オンの代わりに実施例 109 (a) で得られた化合物を用い、3, 3-ジフェニル-1-プロピルピペラジンの代わりに1-tert-ブトキシカルボニルピペラジンを用いた以外は同様の方法により、3-メチル-2-[4-(tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル] イソニコチン酸エチルエステルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$)、1.49 (9H, s)、2.54 (3H, s)、3.12 (4H, brs)、3.52 (4H, m)、4.38 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$)、7.2-7.25 (2H, m)、8.23 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 349 ($M+H$) $^+$

(b) 実施例 1 (c) と同様の方法に従い、上記 (a) で得られた化合物のエステル加水分解を行い、3-メチル-2-[4-(tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル] イソニコチン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s)、2.46 (3H, s)、2.63 (4H, brs)、3.10 (4H, brs)、7.16 (2H, d, $J=4.8\text{ Hz}$)、8.23 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$)

FABMS (M/Z): 322 ($M+H$) $^+$

(c) 実施例 87 (c) と同様の方法において、3-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]安息香酸の代わりに上記 (b) で得られた化合物を用いた以外は同様の方法により、N-アリル-N-シクロヘキシル-3-メチル-2-[4-(tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル] イソニコチンアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s)、1.62-2.08 (10H, m)、2.23 (3/2H, s)、2.36 (3/2H, s)、2.98 (4H, s)、5.36-5.47 (4H, m)、5.89-6.00 (2H, m)、6.98 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$)、8.13 (1H, d, $J=4.8$

Hz)

TSIMS (M/Z) : 443 (M+H)⁺

(d) 実施例97(b)と同様の方法に従い、上記(c)で得られた化合物の脱保護を行い、N-アリル-N-シクロヘキシル-3-メチル-2-ピペラジン-1-イル-イソニコチンアミドを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.50-2.08 (10H, m)、2.18 (3/2H, s)、2.23 (3/2H, s)、3.02-3.24 (8H, m)、4.80-5.34 (4H, m)、5.62 (1H, m)、6.73 (1H, d, J=5.2Hz)、8.19 (1H, d, J=5.2Hz)

(e) 実施例1(b)と同様の方法において、3-ピペラジン-1-イル安息香酸の代わりに上記(d)で得られた化合物を用い、3,3-ジフェニルプロピルブロミドの代わりに実施例93(a)で得られた化合物を用いた以外は同様の方法により、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 0.89-1.83 (12H, m)、2.10 (3/2H, s)、2.15 (3/2H, s)、2.55 (4/2H, m)、2.39 (4/2H, m)、2.49 (2H, m)、3.07 (4H, m)、3.62 (2H, m)、3.70 (2H, m)、3.94 (1H, d, J=5.4Hz)、3.97 (1H, d, J=5.8Hz)、4.12 (1H, d, J=5.4Hz)、4.16 (1H, d, J=5.8Hz)、4.41 (1H, m)、4.88 (1/2H, dd, J=1.5, 16.1Hz)、5.02 (1/2H, dd, J=1.5, 10.3Hz)、5.16 (1/2H, dd, J=1.5, 10.3Hz)、5.25 (1/2H, dd, J=1.5, 16.1Hz)、5.83 (2H, t, J=6.0Hz)、5.61 (1/2H, m)、5.95 (1/3H, m)、6.77 (1H, d, J=5.1Hz)、7.38 (2H, dd, J=6.4, 6.3Hz)、7.45 (2H, dd, J=6.3, 6.5Hz)、7.56 (2H, d, J=6.5Hz)、7.76 (2H, d, J=6.4Hz)、8.12 (1/2H, d, J=4.9Hz)、8.14 (1/2H, d, J=4.9Hz)

FABMS (M/Z) : 674 (M+H)⁺

実施例 113 N-アリル-N-シクロヘキシル-6-[4-[4-[9-(2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]ニコチンアミド

(a) 6-クロロニコチン酸 1.6 g (10.0 mmol) をエタノールに溶解し、濃硫酸 0.5 ml を加えて一晩還流した。反応液を減圧濃縮し、塩化メチレンで希釈した後、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開系、n-ヘキサン：酢酸エチル=5：1）にて精製して、無色油状物質として6-クロロニコチン酸エチル 1.6 g（収率84%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$)、4.42 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$)、7.42 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$)、8.25 (1H, dd, $J=2.4, 8.4\text{ Hz}$)、9.00 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 186 ($M+H$) $^+$

(b) 上記(a)で得られた化合物 60 mg (0.32 mmol) にピペラジン無水物 130 mg および無水DMF 0.5 ml を加え、80℃で50分攪拌した。反応液を室温に戻して、酢酸エチルで希釈し、水で2回洗浄した後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、白色固体として6-ピペラジン-1-イルニコチン酸エチル 51 mg（収率68%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$)、2.97 (4H, t, $J=5.1\text{ Hz}$)、3.65 (4H, t, $J=5.1\text{ Hz}$)、4.33 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$)、6.58 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$)、8.02 (1H, dd, $J=2.3, 9.0\text{ Hz}$)、8.80 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 236 ($M+H$) $^+$

(c) 上記(b)で得られた化合物 494 mg (2.1 mmol) を無水DMF 8 ml に溶解し、炭酸カリウム 580 mg および実施例 92 (b) で得られた化合物 892 mg (2.1 mmol) を加え、50℃で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧

留去して、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（展開系、*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）にて精製して、淡黄色油状物質として6-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]ニコチン酸エチル742mg（収率62%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.68-0.77 (2H, m)、1.32-1.40 (2H, m)、1.36 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$)、2.16 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$)、2.38 (4H, t, $J=5.1\text{ Hz}$)、2.42-2.48 (2H, m)、3.59 (4H, t, $J=5.1\text{ Hz}$)、3.65-3.74 (2H, m)、4.32 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$)、5.38 (1H, t, $J=6.5\text{ Hz}$)、6.54 (1H, d, $J=9.1\text{ Hz}$)、7.37 (2H, dt, $J=1.2, 7.5\text{ Hz}$)、7.45 (2H, dt, $J=1.2\text{ Hz}, 7.5\text{ Hz}$)、7.56 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$)、7.78 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$)、8.00 (1H, dd, $J=2.4, 9.1\text{ Hz}$)、8.77 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 581 ($M+H$) $^+$

(d) 上記(c)で得られた化合物300mg (0.52 mmol)をメタノール2.5mlおよびTHF 2.5mlの混合液に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液2.6mlを加えて70℃で5時間攪拌した。反応液を約10mlになるまで濃縮し、塩化メチレンで希釈し、水を加え、1N塩酸水溶液を加えて酸性とした後、塩化メチレンで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、桃色泡状物質として6-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]ニコチン酸295mg（収率100%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.75-0.85 (2H, m)、1.70-1.79 (2H, m)、2.40-2.47 (2H, m)、2.72-2.79 (2H, m)、3.07 (4H, brs)、3.64-3.74 (2H, m)、4.10 (4H, brs)、5.40 (1H, t, $J=6.5\text{ Hz}$)、6.59 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$)、7.37 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$)、7.46 (2H, t,

$J = 7.4 \text{ Hz}$)、 7.52 (2H, d, $J = 7.4 \text{ Hz}$)、 7.77 (2H, d, $J = 7.4 \text{ Hz}$)、 8.04 (1H, dd, $J = 2.3, 8.9 \text{ Hz}$)、 8.76 (1H, d, $J = 2.3 \text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z) : 553 (M+H)⁺

(e) 上記 (d) で得られた化合物 290 mg (0.52 mmol) を無水DMF 3 ml に溶解し、BOP試薬 276 mg 、およびジイソプロピルエチルアミン 0.27 ml を加えて室温で1時間攪拌した後、アリルシクロヘキシルアミン 0.11 ml を加え室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (展開系、塩化メチレン:メタノール = $50:1 \sim 25:1$) にて精製した。得られた黄色油状物質をさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系、酢酸エチル) にて精製して、標記化合物 300 mg (収率 86%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : $0.71-0.80$ (2H, m)、 $1.00-2.02$ (13H, m)、 2.25 (2H, t, $J = 7.8 \text{ Hz}$)、 $2.41-2.51$ (6H, m)、 $3.51-3.58$ (4H, m)、 $3.65-3.74$ (2H, m)、 3.97 (2H, brs)、 $5.10-5.20$ (2H, m)、 5.39 (1H, t, $J = 6.6 \text{ Hz}$)、 $5.79-5.91$ (1H, m)、 6.59 (1H, d, $J = 9.2 \text{ Hz}$)、 7.38 (2H, dd, $J = 1.2, 7.6 \text{ Hz}$)、 7.45 (2H, dd, $J = 1.2, 7.6 \text{ Hz}$)、 $7.52-7.57$ (3H, m)、 7.78 (2H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$)、 8.22 (1H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z) : 674 (M+H)⁺

実施例 114 N-アリル-N-シクロヘキシル-3-メチル-2-[4-[3-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-キサンテン-9-イル]プロピル]ピペラジン-1-イル]イソニコチンアミド

(a) US 5712279記載の方法に従い、キサンテン-9-カルボン酸を用い、9-(3-ブロモプロピル)-9-キサンテンカルボン酸を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.29–1.37 (2H, m)、2.40–2.44 (2H, m)、3.23 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$)、7.05–7.12 (4H, m)、7.24–7.31 (4H, m)

TSIMS (M/Z): 346 ($M+H$) $^+$

(b) 上記 (a) で得た化合物を用い、US 5 712 279 記載の方法に従い、3-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-キサンテン-9-イル] プロピルブロミドを合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35–1.42 (2H, m)、2.38–2.42 (2H, m)、3.19 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$)、3.81 (2H, dq, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$)、5.44 (1H, t, $J=6.4\text{ Hz}$)、7.01–7.14 (4H, m)、7.25–7.27 (2H, m)、7.29–7.34 (2H, m)。

FABMS (M/Z): 428 ($M+H$) $^+$

(c) 実施例 112 (e) と同様の方法において、実施例 93 (a) で得られた化合物の代わりに上記 (b) で得られた化合物を用いた以外は同様の方法により、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89–1.83 (12H, m)、2.10 (3/2H, s)、2.15 (3/2H, s)、2.33 (2H, m)、2.38 (4H, brs)、3.12 (4H, brs)、3.57 (2H, m)、3.81 (2H, m)、3.94 (2/2H, d, $J=5.4\text{ Hz}$)、3.98 (2/2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$)、4.13 (2/2H, d, $J=5.4\text{ Hz}$)、4.16 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$)、4.39 (1H, m)、4.88 (1/2H, d, $J=0.8, 17.2\text{ Hz}$)、5.02 (1/2H, dd, $J=0.8, 10.4\text{ Hz}$)、5.16 (1/2H, dd, $J=1.4, 10.4\text{ Hz}$)、5.25 (1/2H, dd, $J=1.4, 17.2\text{ Hz}$)、5.49 (1H, t, $J=6.5\text{ Hz}$)、5.60 (1/2H, m)、5.93 (1/2H, m)、6.69 (1H, d, $J=5.1\text{ Hz}$)、7.12 (4H, d, $J=7.8\text{ Hz}$)、7.25–7.30 (4H, m)、8.12 (1/2H, d, $J=4.8\text{ Hz}$)、8.15 (1/2H, d, $J=4.8\text{ Hz}$)。

FABMS (M/Z) : 690 (M+H)⁺

実施例 115 N-シクロヘキシル-N-プロピル-6-[4-[4-[9-(2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]ニコチンアミド

実施例 113 で得られた化合物 50 mg (0.07 mmol) をメタノール 1 ml および塩化メチレン 0.5 ml に溶解し、10% Pd/C 5 mg を加えて常圧、室温で 4 時間接触還元した。反応液をろ過し、溶液を減圧濃縮して、白色泡状物質として標記化合物 40 mg (収率 80%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.71-3.28 (26H, m)、2.57 (4H, brs)、3.59 (4H, brs)、3.65-3.74 (2H, m)、5.41 (1H, t, J=6.5 Hz)、6.61 (1H, d, J=8.8 Hz)、7.38 (2H, dt, J=1.2, 7.6 Hz)、7.45 (2H, dt, J=1.2, 7.6 Hz)、7.51 (1H, dd, J=2.3, 8.8 Hz)、7.55 (2H, d, J=7.6 Hz)、7.78 (2H, d, J=7.6 Hz)、8.18 (1H, d, J=2.3 Hz)

TSIMS (M/Z) : 676 (M+H)⁺

実施例 116 N-シクロヘキシル-N-[ピリジン-2-イル)メチル]-6-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]ニコチンアミド

実施例 113 (d) で得られた化合物 110 mg (0.20 mmol) を無水 DMF 2 ml に溶解し、BOP 試薬 106 mg およびジイソプロピルエチルアミン 0.11 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した後、シクロヘキシル(2-ピリジルメチル)アミン 0.11 ml を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(展開系、塩化メチレン:メタノール=50:1~25:1)にて精製して、淡黄色泡状物質として標記化合物 88 mg (収率 61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.70–2.48 (23H, m)、3.53 (4H, brs)、3.64–3.72 (2H, m)、4.77 (2H, brs)、5.40 (1H, t, $J=6.6\text{ Hz}$)、6.58 (1H, brs)、7.11–7.16 (1H, m)、7.30 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$)、7.37 (2H, dt, $J=1.1, 7.6\text{ Hz}$)、7.45 (2H, dt, $J=1.1, 7.6\text{ Hz}$)、7.55 (2H, d, $J=7.6\text{ Hz}$)、7.60–7.65 (2H, m)、7.77 (2H, d, $J=7.6\text{ Hz}$)、8.31 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$)、8.50 (1H, d, $J=4.1\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 725 ($M+H$) $^+$

実施例 117 2-シクロヘキシル-6-[4-[4-(9-カルバモイル-9H-フルオレン-9-イル)ブチル]ピペラジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン

(a) US 5 712 279 記載の方法に従い合成した 9-(4-ブロモブチル)-9H-フルオレンカルボン酸 50 mg (0.15 mmol) を、塩化チオニル 0.25 ml に溶解して 55℃ で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、さらにトルエンで共沸し真空ポンプで乾燥した。得られた残渣を塩化メチレン 1.5 ml に溶解し、28% アンモニア水 1 ml 中に氷冷下で加えた。氷冷下で 30 分攪拌した後、水を加え塩化メチレンで抽出した。溶媒を減圧下留去して、粗生成物の 9-(4-ブロモブチル)-9H-フルオレン-9-カルボキサミドを白色固体として、43 mg (収率 86%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.79–0.87 (2H, m)、1.66–1.73 (2H, m)、2.42–2.46 (2H, m)、3.21 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$)、4.95 (1H, brs)、5.04 (1H, brs)、7.37 (2H, dt, $J=1.2, 7.6\text{ Hz}$)、7.44 (2H, dt, $J=1.2, 7.6\text{ Hz}$)、7.59 (2H, d, $J=7.6\text{ Hz}$)、7.77 (2H, d, $J=7.6\text{ Hz}$)

EIMS (M/Z): 343 (M^+)

(b) WO 9 854 135 記載の方法により合成した 2-シクロヘキシル-2,3

ージヒドロ-6-ピペラジニル-1H-イソインドール-1-オン 37 mg (0.12 mmol) を無水DMF 0.5 ml に溶解し、炭酸カリウム 33 mg、上記 (a) で得られた化合物 43 mg (0.12 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した後、さらに55℃で5.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で2回洗浄した後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (展開系、塩化メチレン:メタノール=30:1~15:1) にて精製して、淡黄色泡状物質として標記化合物 49 mg (収率 71%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.68-0.76 (2H, m)、1.11-1.89 (12H, m)、2.18 (2H, t, J=7.8 Hz)、2.43-2.48 (6H, m)、3.16 (4H, t, J=4.9 Hz)、4.19-4.24 (1H, m)、4.25 (2H, s)、4.95 (1H, brs)、5.05 (1H, brs)、7.07 (1H, dd, J=2.3, 8.4 Hz)、7.28 (1H, d, J=8.4 Hz)、7.31 (1H, d, J=2.3 Hz)、7.37 (2H, dt, J=1.2, 7.6 Hz)、7.43 (2H, dt, J=1.2, 7.6 Hz)、7.59 (2H, d, J=7.6 Hz)、7.76 (2H, d, J=7.6 Hz)。

FABMS (M/Z): 563 (M+H)⁺

実施例 118 2-シクロヘキシル-6-[4-[4-(9-エチルカルバモイル-9H-フルオレン-9-イル)ブチル]ピペラジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン

(a) 実施例 92 (b) と同様の方法に従い、2,2,2-トリフルオロエチルアミンの代わりにエチルアミンを用いて4-(9-エチルカルバモイル-9H-フルオレン-9-イル)ブチルブロミドを合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.80 (2H, m)、0.90 (3H, t, J=7.2 Hz)、1.69 (2H, m)、2.43 (2H, m)、3.08 (2H, m)、3.21 (2H, t, J=7.0 Hz)、5.13 (1H, brs)、7.37 (2H, dt, J=1.2, 7.4 Hz)、7.44 (2H, dt, J=1.2, 7.4 Hz)、7.59 (2H, d, J=7.4 Hz)、7.77 (2H, d, J

= 7.4 Hz).

TSIMS (M/Z) : 374 (M+H)⁺

(b) 実施例 92 (c) と同様の方法において、4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル] ブチルブロミドの代わりに上記 (a) で得られた化合物を用いた以外は同様の方法により反応を行い、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.80 (2H, m), 0.89 (4H, m), 1.21-1.87 (11H, m), 2.18 (2H, m), 2.48 (6H, m), 3.09 (2H, m), 3.18 (4H, m), 4.26 (3H, m), 5.14 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J=2.1, 8.5 Hz), 7.39 (6H, m), 7.59 (2H, d, J=7.4 Hz), 7.76 (2H, d, J=7.4 Hz).

FABMS (M/Z) : 591 (M+H)⁺

実施例 119 6-[4-[4-(9-ベンジルカルバモイル-9H-フルオレン-9-イル) ブチル] ピペラジン-1-イル]-2-シクロヘキシル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン

(a) 実施例 118 (a) 同様の方法において、エチルアミンの代わりにベンジルアミンを用いた以外は同様の方法により、4-(9-ベンジルカルバモイル-9H-フルオレン-9-イル) ブチルブロミドを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.80-0.89 (2H, m), 1.71 (2H, tt, J=7.1 Hz), 2.49 (2H, m), 3.21 (2H, t, J=7.1 Hz), 4.26 (2H, d, J=5.9 Hz), 5.45 (1H, brt, J=5.9 Hz), 6.92-6.96 (2H, m), 7.16-7.19 (3H, m), 7.36 (2H, dt, J=0.9, 7.6 Hz), 7.43 (2H, dt, J=0.9, 7.6 Hz), 7.59 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.76 (2H, d, J=7.6 Hz).

TSIMS (M/Z) : 434, 436 (M+H)⁺.

(b) 実施例 92 (b) と同様の方法において、4-[9-(2, 2, 2-トリ

フルオロエチルカルバモイル) - 9H-フルオレン-9-イル] ブチルブロミドの代わりに上記 (a) で得られた化合物を用いた以外は同様の方法により、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.70-2.16 (12H, m)、2.48-2.63 (8H, m)、3.02 (4H, brs)、3.16 (2H, brs)、4.23-4.27 (5H, m)、5.47 (1H, brs)、6.94 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$)、7.14-7.33 (6H, m)、7.36 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$)、7.42 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$)、7.60 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$)、7.75 (2H, d, $J=7.6\text{ Hz}$)。

TSIMS (M/Z): 653 ($M+H$) $^+$ 。

実施例120 6-[4-[4-(9-アリルカルバモイル-9H-フルオレン-9-イル) ブチル] ピペラジン-1-イル] -2-シクロヘキシル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン

(a) 実施例118 (a) 同様の方法において、エチルアミンの代わりにアリルアミンを用いた以外は同様の方法により、4-(9-アリルカルバモイル-9H-フルオレン-9-イル) ブチルブロミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.77-0.84 (2H, m)、1.69 (2H, tt, $J=7.3\text{ Hz}$)、2.49 (2H, m)、3.21 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)、3.67 (2H, m)、4.79 (1H, dd, $J=1.4, 17.3\text{ Hz}$)、4.92 (1H, dd, $J=1.4, 10.5\text{ Hz}$)、5.20 (1H, brs)、5.56-5.66 (1H, m)、7.37 (2H, dt, $J=1.1, 7.6\text{ Hz}$)、7.44 (2H, dt, $J=1.1, J=1.1, 7.6\text{ Hz}$)、7.59 (2H, d, $J=7.6\text{ Hz}$)、7.76 (2H, $J=7.6\text{ Hz}$)。

TSIMS (M/Z): 384, 386 ($M+H$) $^+$ 。

(b) 実施例92 (c) と同様の方法において、4-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル] ブチルブロミドの代わりに上記 (a) で得られた化合物を用いた以外は同様の方法により、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 0.72 (2H, brs), 1.17–1.73 (10H, m), 1.85 (4H, brs), 2.17 (2H, brs), 2.48 (4H, brs), 2.54 (2H, m), 3.01 (2H, brs), 3.73 (2H, m), 4.25 (3H, m), 4.79 (1H, dd, $J=1.4$, 17.3 Hz), 4.92 (1H, dd, $J=1.4$, 10.5 Hz), 5.20 (1H, brs), 5.56–5.66 (1H, m), 7.14–7.48 (7H, m), 7.59 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.76 (2H, $J=7.6$ Hz).

TSIMS (M/Z) : 603 ($M+H$) $^+$.

実施例121 2-シクロヘキシル-6-[4-[4-[9-[アリル-(2, 2-トリフルオロエチル)]カルバモイル-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン

実施例92で得られた化合物 (0.100 g) をトルエン (5 ml) に溶解し、水酸化ナトリウム (0.019 g)、炭酸カリウム (0.041 g)、テトラブチルアンモニウム水素硫酸塩 (0.012 g) およびアリルブロミド (0.015 ml) を加え60℃で一晩攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を分取用TLC (ヘキサン：酢酸エチル=1：3) で精製して、標記化合物0.017 g (16.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.49 (2H, m), 1.27–1.84 (10H, m), 2.12 (2H, m), 2.31 (2H, m), 2.44 (4H, m), 2.87 (2H, m), 3.15 (4H, m), 3.93 (2H, m), 4.25 (3H, m), 4.78 (5H, m), 7.06 (1H, dd, $J=2.2$, 8.5 Hz), 7.37 (8H, m), 7.79 (2H, d, $J=7.4$ Hz).

TSIMS (M/Z) : 685 ($M+H$) $^+$

実施例122 2-シクロヘキシル-6-[4-[4-[9-[ベンジル-(2,

2, 2-トリフルオロエチル)] カルバモイル-9H-フルオレン-9-イル] ブチル] ピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン

実施例 121 と同様の方法において、アリルブロミドの代わりにベンジルブロミドを用いた以外は同様の方法により、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.55 (2H, m)、0.90 (2H, m)、1.27 (8H, m)、1.86 (4H, m)、2.08 (2H, m)、2.46 (6H, m)、3.15 (4H, m)、3.41 (1H, m)、3.85 (1H, m)、4.26 (3H, m)、6.42 (1H, m)、7.09 (3H, m)、7.38 (10H, m)、7.73 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 735 ($M+H$) $^+$

実施例 123 2-シクロヘキシル-6-[4-[4-[9-[メチル-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)] カルバモイル-9H-フルオレン-9-イル] ブチル] ピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン

実施例 121 と同様の方法において、アリルブロミドの代わりにヨウ化メチルを用いた以外は同様の方法により、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.52 (2H, m)、0.89 (2H, m)、1.33 (2H, m)、1.46 (4H, m)、1.59~1.89 (7H, m)、2.09 (2H, m)、2.30 (2H, m)、2.42 (4H, m)、3.17 (4H, m)、3.97 (2H, m)、4.25 (3H, m)、7.07 (1H, dd, $J=2.1, 8.3\text{ Hz}$)、7.37 (8H, m)、7.78 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 659 ($M+H$) $^+$

実施例 124 2-シクロヘキシル-6-[4-[4-[5-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-5H-ジベンゾスベラン-5-イル] -ブチル] ピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オ

ン

(a) ジベンゾスベランを用い、Tetrahedron. 1998, 54, 2251-2256. 記載の方法に従い、5-ジベンゾスベランカルボン酸を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.80-2.89 (2H, m)、3.32-3.40 (2H, m)、4.84 (1H, s)、7.10-7.19 (6H, m)、7.24-7.26 (2H, m)。

FABMS (M/Z): 239 ($M+H$) $^+$

(b) 上記(a)で得た化合物(0.72g)をジクロロメタン(60ml)に溶解し、BOP試薬(1.59g)、ジイソプロピルエチルアミン(2.55ml)を加えた。室温で30分間攪拌した後、2, 2, 2-トリフルオロエチルアミン塩酸塩(0.81g)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水 MgSO_4 で乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製して、5-ジベンゾスベランカルボン酸(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミド(0.82g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.85-2.93 (2H, m)、3.23-3.32 (2H, m)、3.87 (2H, dq, $J=9.0, 2.4\text{Hz}$)、4.65 (1H, s)、5.68 (1H, m)、7.17-7.27 (8H, m)

FABMS (M/Z): 320 ($M+H$) $^+$

(c) 上記(b)で得た化合物(0.42g)を脱水THF(13ml)に溶解し、 -20°C で1.6M-nブチルリチウムヘキサン溶液(0.89ml)を加え、1時間攪拌した。1, 4-ジブロモブタン(0.47ml)を加え、 -20°C で2時間攪拌後、1, 4-ジブロモブタン(0.17ml)を追加し、 0°C で1時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水 MgSO_4 で乾燥した後、減圧下に溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1~2:1)で精製して、4-[5-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-5H-ジベンゾスベラン-5-イル]ブチルブロミド(76mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24–1.32 (2H, m)、1.79–1.86 (2H, m)、2.42–2.46 (2H, m)、3.07–3.23 (4H, m)、3.31 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$)、3.85 (2H, dq, $J=9.1, 2.5\text{ Hz}$)、5.31 (1H, m)、7.11–7.21 (6H, m)、7.29–7.33 (2H, m)

TSIMS (M/Z): 454 ($M+H$)⁺

(d) 上記(c)で得た化合物より実施例92(c)と同様の方法に従い標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14–1.24 (3H, m)、1.38–1.48 (4H, m)、1.52–1.53 (2H, m)、1.70–1.73 (1H, m)、1.85 (4H, m)、2.33 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$)、2.46–2.50 (2H, m)、2.56 (4H, m)、3.05–3.12 (2H, m)、3.19–3.23 (6H, m)、3.81–3.90 (2H, m)、4.23 (1H, m)、4.26 (2H, s)、5.38 (1H, m)、7.08–7.20 (7H, m)、7.28–7.35 (4H, m)

TSIMS (M/Z): 673 ($M+H$)⁺

実施例125 2-[(ピリジン-2-イル)メチル]-7-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン

(a) J. Med. Chem. 39, 4583 (1996)記載の方法に従い、7-(4-tert-ブトキシカルボニル-ピペラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オンを合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s)、2.29 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$)、3.19 (4H, m)、3.60 (6H, m)、6.15 (1H, brs)、7.02 (1H, dd, $J=8.3, 2.7\text{ Hz}$)、7.13 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$)、7.62 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$)

(b) 上記(a)で得られた化合物331mg (1mmol)をトルエン10m

1 に溶解し、水酸化ナトリウム 140 mg、炭酸カリウム 276 mg、テトラブチルアンモニウム水素硫酸塩 34 mg、および 2-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩 246 mg を加えて 75℃ で 20 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（展開系、塩化メチレン：メタノール=50：1）にて精製して、白色泡状物質として 2-[(ピリジン-2-イル)メチル]-7-(4-tert-ブトキシカルボニル-ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン

364 mg（収率 86%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (9H, s), 2.91 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.16 (4H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 3.58 (4H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 3.63 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 4.91 (2H, s), 7.01 (1H, dd, $J=2.8, 8.4\text{ Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.17-7.21 (1H, m), 7.38 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.65 (1H, dt, $J=1.7, 7.8\text{ Hz}$), 7.69 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.54 (1H, d, $J=4.1\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 423 ($M+H$) $^+$

(c) 上記 (b) で得られた化合物 1.14 g (3.4 mmol) を塩化メチレン 15 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 2.7 ml を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで 3 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、橙色オイルとして 7-ピペラジン-1-イル-2-[(ピリジン-2-イル)メチル]-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン 934 mg（収率 85%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.91 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.04-3.08 (4H, m), 3.18-3.22 (4H, m), 3.63 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 4.91 (2H, s), 7.01 (1H, dd, $J=2.7, 8.3\text{ Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.17-7.21 (1H, m), 7.39 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.65 (1H, dt,

$J = 2.0, 7.8 \text{ Hz}$), 7.69 (1H, d, $J = 2.7 \text{ Hz}$), 8.54 (1H, d, $J = 4.9 \text{ Hz}$).

TSIMS (M/Z): 323 ($M+H$)⁺

(d) 上記(c)で得られた化合物 50 mg (0.16 mmol) を無水DMFに溶解し、炭酸カリウム 44 mg および実施例 87 (a) で得られた化合物 66 mg を加え、 50°C で 20 時間攪拌した後、さらに 80°C で 4.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (展開系、塩化メチレン:メタノール = $30:1$) にて精製して、白色泡状物質として標記化合物 57 mg (収率 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : $0.68-0.76$ (2H , m), $1.32-1.41$ (2H , m), 2.17 (2H , t, $J = 7.7 \text{ Hz}$), $2.42-2.49$ (6H , m), 2.89 (2H , t, $J = 6.7 \text{ Hz}$), 3.15 (4H , t, $J = 4.9 \text{ Hz}$), 3.61 (2H , t, $J = 6.7 \text{ Hz}$), $3.65-3.74$ (2H , m), 4.89 (2H , s), 5.39 (1H , t, $J = 6.5 \text{ Hz}$), 6.97 (1H , dd, $J = 2.7, 8.3 \text{ Hz}$), 7.05 (1H , d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), $7.16-7.20$ (1H , m), $7.35-7.40$ (3H , m), $7.42-7.48$ (2H , m), 7.56 (2H , d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), $7.61-7.67$ (2H , m), 7.76 (2H , d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 8.53 (1H , d, $J = 4.9 \text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 668 ($M+H$)⁺

実施例 126 2-[(ピリジン-2-イル)メチル]-7-[4-[3-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]プロピル]ピペラジン-1-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン

実施例 125 (b) で得られた化合物 50 mg (0.16 mmol) を無水DMFに溶解し、炭酸カリウム 44 mg 、実施例 93 (a) で得られた化合物 66 mg を加え、 50°C で 20 時間攪拌した後、さらに 80°C で 4.5 時間攪拌した。反応

液を酢酸エチルで希釈し、水で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（展開系、塩化メチレン：メタノール＝30：1）にて精製して、白色泡状物質として標記化合物46 mg（収率71%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.86–0.94 (2H, m)、2.20 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$)、2.35 (4H, t, $J=4.6\text{ Hz}$)、2.46–2.51 (2H, m)、2.88 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$)、3.12 (4H, t, $J=4.6\text{ Hz}$)、3.60 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$)、3.65–3.72 (2H, m)、4.89 (2H, s)、5.29 (1H, t, $J=6.6\text{ Hz}$)、6.94 (1H, dd, $J=2.7, 8.3\text{ Hz}$)、7.04 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$)、7.15–7.20 (1H, m)、7.34–7.40 (3H, m)、7.42–7.48 (2H, m)、7.56 (2H, d, $J=7.6\text{ Hz}$)、7.61–7.67 (2H, m)、7.78 (2H, d, $J=7.6\text{ Hz}$)、8.53 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 654 ($M+H$) $^+$

実施例127 2-シクロヘキシル-6-[4-[2-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]エチル]ピペラジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン

(a) フルオレン-9-カルボン酸 (3.0 g) のTHF溶液をアルゴン雰囲気下-78℃にてn-ブチルリチウム (1.50 mol/l, n-Hex溶液) をゆっくり滴下した。-78℃で30分、0℃で30分攪拌し、再度-78℃に冷却した。アリルブロマイド (2.5 ml) を-78℃にてゆっくり滴下し、-78℃で30分、室温で一晩攪拌した。TLCにてフルオレン-9-カルボン酸の消失を確認した後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液をゆっくり加え、つづいて酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧にて溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝20：1）にて精製することにより、白色固体9-アリル-9H-フルオレン-9-カルボン酸 (3.58 g) を

得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.52 (2H, m)、4.18 (2H, m)、5.00 (1H, m)、7.34 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)、7.38 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)、7.59 (2H, d, $J=7.6\text{ Hz}$)、7.73 (2H, d, $J=7.6\text{ Hz}$)。

TSIMS (M/Z): 251 ($M+H$) $^+$

(b) 上記 (a) で得られた化合物 (3.58 g) の塩酸エタノール溶液を4時間還流し、溶媒を減圧で留去することにより、白色固体 9-アリル-9H-フルオレン-9-カルボン酸エチルエステル (3.99 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$)、3.49 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$)、4.11 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$)、4.14 (2H, m)、5.09 (1H, m)、7.34 (2H, dt, $J=1.2, 7.6\text{ Hz}$)、7.38 (2H, dt, $J=1.2, 7.6\text{ Hz}$)、7.62 (2H, d, $J=7.6\text{ Hz}$)、7.74 (2H, d, $J=7.6\text{ Hz}$)。

TSIMS (M/Z): 279 ($M+H$) $^+$

(c) 上記 (b) で得られた化合物 (500 mg) の1,4-ジオキサン溶液 (10 ml) に水 (5 ml) を加え、4-メチルモルホリン-N-オキサイド (631 mg) を加えた。室温でゆっくり攪拌しながら4%酸化オスミウム (VIII)

(1.1 ml) を加え、2時間室温で攪拌した。原料の消失を確認した後、反応溶液を0℃に冷やし、飽和塩化ナトリウム水溶液をゆっくり加え、つづいて酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣 (532 mg) をそのまま1,4-ジオキサン (8 ml) および水 (8 ml) を加え、溶解させた。室温にて過ヨウ素酸ナトリウム (886 mg) を加え室温で1時間攪拌した。原料のジオールの消失をTLCで確認した後、飽和塩化ナトリウム水溶液およびジクロロエタンを加え、有機層を抽出した。有機層をチオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧にて溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: nヘキサン=1:4) にて精製することにより、白色油状物質 9-(2-オキソ-エチル)-9H-フルオレン-9-カルボ

ン酸エチルエステル (400mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$)、3.28 (2H, d, $J=1.7\text{Hz}$)、4.11 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$)、7.34 (2H, dt, $J=1.2, 7.6\text{Hz}$)、7.43 (2H, dt, $J=1.2, 7.6\text{Hz}$)、7.60 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$)、7.75 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$)、9.39 (1H, t, $J=1.7\text{Hz}$)。

EIMS (M/Z): 280 (M^+)

(d) 実施例 51 (a) と同様の方法に従い、上記 (c) で得られた化合物 (75mg) と実施例 92 (a) で得られた化合物を用いて還元的アミノ化を行い、白色固体 9-[2-[4-(2-シクロヘキシル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)ピペラジン-1-イル]エチル]-9H-フルオレン-9-カルボン酸エチルエステル (150mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$)、1.42-1.91 (12H, m)、2.41 (4H, brs)、2.60 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$)、3.12 (4H, brs)、4.08 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$)、4.21 (1H, brs)、4.24 (2H, s)、7.03 (1H, d, $J=2.4, 8.3\text{Hz}$)、7.28-7.30 (2H, m)、7.34 (2H, dt, $J=1.2, 7.6\text{Hz}$)、7.41 (2H, dt, $J=1.2, 7.6\text{Hz}$)、7.58 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$)、7.73 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$)

TSIMS (M/Z): 564 ($M+H$) $^+$

(e) 実施例 1 (c) と同様の方法に従い、上記 (d) で得られた化合物 (145mg) のエステル加水分解を行い、白色固体 9-[2-[4-(2-シクロヘキシル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-ピペラジン-1-イル]-エチル]-9H-フルオレン-9-カルボン酸 (90mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38-1.93 (12H, m)、2.41 (4H, brs)、2.61 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$)、3.12 (4H, brs)、4.21 (1H, brs)、4.24 (2H, s)、7.03 (1H, d,

$J = 7.5 \text{ Hz}$)、 $7.27 - 7.31$ (2H, m)、 7.34 (2H, dt, $J = 2.4, 7.6 \text{ Hz}$)、 7.41 (2H, dt, $J = 2.4, 7.6 \text{ Hz}$)、 7.60 (2H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$)、 7.72 (2H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$)。

(f) 上記(e)で得られた化合物(90mg)より実施例124(b)と同様の方法に従い、白色固体の標記化合物(55mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : $1.15 - 1.84$ (12H, m)、 2.38 (4H, brs)、 2.69 (2H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$)、 3.07 (4H, brs)、 3.69 (2H, m)、 4.21 (1H, brs)、 4.23 (2H, s)、 5.41 (1H, brs)、 7.02 (1H, $J = 8.3 \text{ Hz}$)、 $7.25 - 7.28$ (2H, m)、 7.38 (2H, dt, $J = 3.7, 7.5 \text{ Hz}$)、 7.45 (2H, dt, $J = 3.7, 7.5 \text{ Hz}$)、 7.58 (2H, dd, $J = 3.2, 7.5$)、 7.77 (2H, dd, $J = 3.2, 7.5$)

TSIMS (M/Z): 617 ($M+H$) $^+$

実施例128 8-クロロ-2-(3-メトキシベンジル)-7-[4-[4-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン

(a) 実施例125(a)で得た化合物(6.63g)を四塩化炭素(200ml)に溶解し、N-クロロコハク酸イミド(3.47g)とAIBN(0.66g)を加え、 90°C で1時間加熱攪拌した。室温に戻した後、クロロホルムを加え、水で洗浄した。無水 MgSO_4 で乾燥した後、減圧下に溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で粗精製した。減圧下に溶媒を溜去し、クロロホルムを加え、析出した結晶を濾取(ジエチルエーテル洗浄)して、7-(4-tert-ブトキシカルボニル-ピペラジン-1-イル)-8-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(0.89g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.48 (9H, s)、 2.89 (2H, t, $J = 6.2 \text{ Hz}$)、 2.96 (4H, t, $J = 4.8 \text{ Hz}$)、 3.37 (2H, t, $J = 6.2 \text{ Hz}$)、 3.59 (4H, brs)、 $7.20 - 7.26$ (2H, m)

TSIMS (M/Z) : 366 (M+H)⁺

(b) 上記 (a) で得た化合物と 3-メトキシベンジルクロリドとより、実施例 125 (b) 記載の方法に従い、7-(4-tert-ブトキシカルボニル-ピペラジン-1-イル)-8-クロロ-2-(3-メトキシベンジル)-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オンを合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.49 (9H, s)、2.79 (2H, t, J=6.2 Hz)、2.98 (4H, m)、3.43 (2H, t, J=6.2 Hz)、3.62 (4H, brs)、3.79 (3H, s)、4.77 (2H, s)、6.81-6.84 (1H, m)、6.90-6.93 (2H, m)、7.01-7.07 (2H, m)、7.23 (1H, d, J=7.8 Hz)

TSIMS (M/Z) : 486 (M+H)⁺

(c) 上記 (b) で得た化合物より、実施例 125 (c) と同様の方法に従い脱保護を行い、8-クロロ-2-(3-メトキシベンジル)-7-ピペラジニル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オンを合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.79 (2H, t, J=6.2 Hz)、3.01-3.02 (4H, m)、3.07-3.09 (4H, m)、3.42 (2H, t, J=6.2 Hz)、3.79 (3H, s)、4.77 (2H, s)、6.82 (1H, dd, J=8.2, 2.4 Hz)、6.90 (1H, m)、6.92 (1H, d, J=7.8 Hz)、7.02 (1H, d, J=8.0 Hz)、7.09 (1H, d, J=8.0 Hz)、7.23 (1H, d, J=7.8 Hz)

TSIMS (M/Z) : 386 (M+H)⁺

(d) 上記 (c) で得た化合物より、実施例 92 (c) と同様の方法に従い標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.68-0.76 (2H, m)、1.34-1.41 (2H, m)、2.20 (2H, t, J=7.6 Hz)、2.44-2.48 (2H, m)、2.52 (4H, brs)、2.77 (2H, t, J=6.2 Hz)、2.99 (4H, brs)、3.41 (2H, t, J=6.2 Hz)、3.64-3.74 (2H, m)、3.78 (3H, s)、4.76 (2H, s)、5.36 (1H, t, J=6.5 Hz)、6.81 (1H, dd, J=8.3, 2.4

Hz)、6.89-6.92 (2H, m)、6.99 (1H, d, $J=8.2$ Hz)、7.06 (1H, d, $J=8.2$ Hz)、7.21-7.25 (1H, m)、7.38 (2H, t, $J=7.4$ Hz)、7.45 (2H, t, $J=7.4$ Hz)、7.56 (2H, d, $J=7.4$ Hz)、7.78 (2H, d, $J=7.4$ Hz)
TSIMS (M/Z): 731 ($M+H$)⁺

実施例129 2-シクロヘキシル-6-[4-[4-(9-エトキシカルボニル-9H-フルオレン-9-イル)-ブチル]ピペラジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン

(a) 9-フルオレンカルボン酸を用い、US 5712279記載の方法に従い、9-(4-ブチル)-9-フルオレンカルボン酸を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.87-0.95 (2H, m)、1.67 (2H, qu, $J=7.1$ Hz)、2.31-2.36 (2H, m)、3.19 (2H, t, $J=7.1$ Hz)、7.33 (2H, dt, $J=7.3, 1.2$ Hz)、7.41 (2H, dt, $J=7.3, 1.2$ Hz)、7.54 (2H, d, $J=7.3$ Hz)、7.73 (2H, d, $J=7.3$ Hz)

FABMS (M/Z): 345 ($M+H$)⁺

(b) 上記(a)で得た化合物(0.17g)をエタノール(0.5ml)に溶解し、濃硫酸(0.1ml)を加え、2時間加熱還流した。室温に戻した後、飽和NaHCO₃水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。無水MgSO₄で乾燥した後、減圧下に溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製して、4-(9-エトキシカルボニル-9H-フルオレン-9-イル)ブチルブロミド(0.18g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.88-0.96 (2H, m)、1.13 (3H, t, $J=7.1$ Hz)、1.65-1.72 (2H, m)、2.31-2.36 (2H, m)、3.20 (2H, t, $J=6.9$ Hz)、4.08 (2H, q, $J=7.1$ Hz)、7.33 (2H, dt, $J=7.5, 1.2$ Hz)、7.40 (2H, dt, $J=7.5, 1.2$ Hz)、7.54 (2H, d, $J=7.5$ Hz)

z)、7.72 (2H, d, $J=7.5$ Hz)

TSIMS (M/Z): 373 ($M+H$)⁺

(c) 上記 (b) で得た化合物より、実施例 92 (c) と同様の方法に従い標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.76–0.84 (2H, m)、1.13 (3H, t, $J=7.1$ Hz)、1.11–1.17 (1H, m)、1.32–1.40 (2H, m)、1.43–1.48 (4H, m)、1.70–1.73 (1H, m)、1.84 (4H, m)、2.18 (2H, t, $J=7.7$ Hz)、2.34–2.38 (2H, m)、2.47 (4H, t, $J=4.6$ Hz)、3.17 (4H, t, $J=4.9$ Hz)、4.08 (2H, q, $J=7.1$ Hz)、4.22–4.23 (1H, m)、4.25 (2H, s)、7.07 (1H, dd, $J=8.3, 2.5$ Hz)、7.27–7.34 (4H, m)、7.39 (2H, dt, $J=7.5, 1.2$ Hz)、7.55 (2H, d, $J=7.5$ Hz)、7.72 (2H, d, $J=7.5$ Hz)

TSIMS (M/Z): 592 ($M+H$)⁺

実施例 130 6-[4-[4-(9-カルボキシ-9H-フルオレン-9-イル)-ブチル]ピペラジン-1-イル]-2-シクロヘキシル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン

実施例 129 の化合物 (50 mg) を THF (0.3 ml) とメタノール (0.3 ml) の混合溶媒に溶解し、1N-NaOH (0.3 ml) を加え、65℃で3時間加熱攪拌した。室温に戻した後、1N-HCl を加え、クロロホルムで抽出した。無水MgSO₄で乾燥した後、減圧下に溶媒を溜去した。残渣を分取用TLC (クロロホルム:メタノール=5:1) で精製して、標記化合物 (29 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.01 (2H, m)、1.13–1.17 (1H, m)、1.39–1.47 (6H, m)、1.70–1.73 (1H, m)、1.84–1.85 (4H, m)、2.34 (2H, m)、2.43 (2H, t, $J=7.6$ Hz)、2.71 (4H, m)、3.13 (4H, m)、4.21

(1H, m)、4.24 (2H, s)、5.18 (1H, brs)、6.92 (1H, dd, $J=8.3, 2.4$ Hz)、7.23–7.35 (6H, m)、7.65–7.69 (4H, m)

FABMS (M/Z): 564 ($M+H$)⁺

実施例 131 9H-フルオレン-9-カルボン酸 [3-[4-(2-シクロヘキシル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-6-イル)ピペラジン-1-イル]プロピル]アミド

(a) フルオレン-9-カルボン酸 (100mg) のジクロロメタン溶液 (5ml) に Bop 試薬 (253mg) を加え、室温で 30 分撹拌した。ジイソプロピルエチルアミン (184mg) を加え、室温で 30 分撹拌した後、3-アミノプロパノール (71mg) を加え室温で一晩撹拌した。TLC にて原料の消失を確認した後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液をゆっくり加え、つづいてクロロホルムを加えて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=20:1) にて精製することにより、白色油状物質 9H-フルオレン-9-カルボン酸 [3-[4-(2-シクロヘキシル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-ピペラジン-1-イル]プロピル]アミドを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.82 (2H, tt, $J=5.0, 6.5$ Hz)、3.29 (2H, t, $J=6.5$ Hz)、3.60 (2H, t, $J=5.0$ Hz)、7.37 (2H, t, $J=7.5$ Hz)、7.46 (2H, d, $J=7.5$ Hz)、7.68 (2H, d, $J=7.5$ Hz)、7.80 (2H, d, $J=7.5$ Hz).
EIMS (M/Z): 267 ($M+H$)⁺

(b) 上記 (a) で得られた化合物 (80mg) のジクロロメタン溶液 (1ml) を 0℃ に冷却し、メタンスルホン酸クロリド (26 μ l)、トリエチルアミン (46 μ l) を続いて滴下し、0℃ で 2 時間撹拌した。TLC にて原料の消失を確認した後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液をゆっくり加え、つづいてクロロホルムを加えて有機層を抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で水洗し、無

水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して、黄色固体のメタンスルホン酸 3-[(9H-フルオレン-9-カルボニル)アミノ]プロピルエステル (96 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.84 (2H, tt, $J=5.0, 6.9$ Hz), 2.89 (3H, s), 3.26 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 4.08 (2H, t, $J=5.0$ Hz), 7.37 (2H, dt, $J=0.9, 7.5$ Hz), 7.46 (2H, d, $J=7.5$ Hz), 7.68 (2H, dd, $J=0.9, 7.5$ Hz), 7.80 (2H, d, $J=7.5$ Hz).

FABMS (M/Z): 346 ($M+H$) $^+$

(c) 上記 (b) で得られた化合物 (96 mg) の DMF 溶液 (1 ml) に、WO 9854135 記載の方法に従い合成した 2-シクロヘキシル-6-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン (90 mg) および炭酸カリウム (82 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液、つづいて酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=20:1) にて精製することにより、白色固体の標記化合物 (35 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42-1.91 (12H, m), 2.26 (4H, t, $J=6.3$ Hz), 2.31 (4H, brs), 2.82 (4H, brs), 3.30 (2H, dt, $J=3.9, 6.3$ Hz), 4.28 (1H, brs), 4.30 (2H, s), 4.79 (1H, s), 6.21 (1H, brs), 7.03 (1H, dd, $J=2.4, 8.3$ Hz), 7.28-7.38 (6H, m), 7.67 (4H, d, $J=6.8$ Hz)

TSIMS (M/Z): 549 ($M+H$) $^+$

実施例 132 9-[[2-[4-(2-シクロヘキシル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)ピペラジン-1-イル]エトキシ]-9H-フルオレン-9-カルボン酸 (2,2,2-トリフルオロエチル)アミド

(a) 9-ヒドロキシ-9-フルオレン-9-カルボン酸 (5.0 g) の THF 溶

液 (100 ml) に、0℃にて水素化ナトリウム (1.33 g) をゆっくり攪拌しながら加えた後、ゆっくり室温に温度を上げ、2時間攪拌した。アリルブロマイド (7.56 ml) を加え、更に一晩攪拌した。反応溶液を0℃に冷却し、1N塩酸水溶液をゆっくり反応溶液が中性になるまで加えた後、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール=15：1) にて精製することにより、白色固体9-アリルオキシ-9H-フルオレン-9-カルボン酸 (6.6 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.48 (2H, d, $J=5.4\text{ Hz}$)、5.03 (2H, m)、5.71 (1H, m)、7.27 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)、7.41 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)、7.47 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$)、7.64 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$)。

TSIMS (m/z): 267 ($M+H$)⁺

(b) 上記 (a) で得られた化合物 (5.5 g) より実施例124 (b) と同様の方法に従い、白色油状物質9-アリルオキシ-9H-フルオレン-9-カルボン酸 (2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミド (1.54 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.49 (2H, d, $J=5.6\text{ Hz}$)、4.00 (2H, m)、5.10 (1H, m)、5.77 (2H, m)、7.31 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)、7.38-7.44 (4H, m)、7.67 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$)

TSIMS (m/z): 348 ($M+H$)⁺

(c) 上記 (b) で得られた化合物 (500 mg) の1, 4-ジオキサン溶液 (10 ml) に水 (5 ml) を加え、4-メチルモルホリン-N-オキサイド (631 mg) を加え、室温でゆっくり攪拌しながら4%酸化オスミウム (VIII) (1.1 ml) を加え、2時間室温で攪拌した。原料の消失を確認した後、反応溶液を0℃に冷却し、飽和塩化ナトリウム水溶液をゆっくり加え、つづいて酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣 (532 mg) をそのまま1, 4-ジオキサン (8 ml) および水 (8 ml) を加え溶解させ、室温にて過ヨウ素酸ナトリウム (886 mg) を加え室温で1時

間攪拌した。原料のジオールの消失をTLCで確認した後、飽和塩化ナトリウム水溶液およびジクロロエタンを加えて抽出した。有機層をチオ硫酸ナトリウム水溶液と、飽和塩化ナトリウム水溶液とで洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：4）にて精製することにより、白色油状物質9-（2-オキソ-エトキシ）-9H-フルオレン-9-カルボン酸（2, 2, 2-トリフルオロエチル）アミド（400mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.67 (2H, m)、4.45 (2H, d, $J=1.6\text{ Hz}$)、7.42 (2H, dt, $J=1.2, 7.6\text{ Hz}$)、7.45 (2H, dt, $J=1.2, 7.6\text{ Hz}$)、7.62 (2H, d, $J=7.6\text{ Hz}$)、7.75 (2H, d, $J=7.6\text{ Hz}$)、9.41 (1H, t, $J=1.6\text{ Hz}$)

TSIMS (m/z) : 350 ($M+H$) .

(d) 上記(c)で得られた化合物(100mg)のジクロロエタン溶液(2ml)に、実施例92(a)で得られた化合物(80mg)を加え、続いて酢酸(19mg)およびトリアセトキシボロンハイドライドナトリウム(80mg)を加え、80℃で5時間加熱した。TLCにて原料がほとんど消失したのを確認した後、飽和塩化ナトリウム水溶液およびジクロロエタンを加えて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝20：1）にて精製することにより、白色固体(52mg)の標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14-1.85 (10H, m)、2.55 (4H, brs)、3.10 (2H, t, $J=5.2\text{ Hz}$)、3.27 (4H, brs)、3.46 (2H, t, $J=5.2\text{ Hz}$)、3.93-4.02 (2H, m)、4.20 (1H, m)、4.21 (2H, s)、7.10 (1H, dd, $J=2.4, 8.3\text{ Hz}$)、7.27-7.45 (6H, m)、7.68 (4H, d, $J=6.8\text{ Hz}$)

TSIMS (m/z) : 633 ($M+H$)⁺

実施例 133 2-シクロヘキシル-6-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-チオキサンテン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン

(a) チオキサントン (0.21 g) をエチレングリコール (1.5 ml) に溶解し、水酸化カリウム (0.19 g) とヒドラジン・一水和物 (0.15 ml) とを加え、140℃で2時間、そして200℃で4時間加熱攪拌した。室温に戻した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。無水MgSO₄で乾燥した後、減圧下に溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製し、チオキサンテン (0.12 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.86 (2H, s), 7.16-7.23 (4H, m), 7.31-7.33 (2H, m), 7.43-7.45 (2H, m)

ESIMS (M/Z): 198 (M+H)⁺

(b) 上記 (a) で得た化合物より、Tetrahedron, 1998, 54, 2251-2256. 記載の方法に従い、9-チオキサンテンカルボン酸を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5.02 (1H, s), 7.22-7.28 (4H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.40-7.44 (2H, m)

ESIMS (M/Z): 242 (M+H)⁺

(c) 上記 (b) で得た化合物より、US 5712279 記載の方法に従い、9-(4-ブロモブチル)-9-チオキサンテンカルボン酸を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.18-1.26 (2H, m), 1.65-1.73 (2H, m), 2.12-2.16 (2H, m), 3.23 (2H, t, J=7.0 Hz), 7.20-7.27 (6H, m), 7.31-7.34 (2H, m)

FABMS (M/Z): 378 (M+H)⁺

(d) 上記 (c) で得た化合物より、US 5712279 記載の方法に従い、4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-チオキサンテ

ン-9-イル] ブチルブロミドを合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14–1.22 (2H, m)、1.65–1.72 (2H, m)、2.14–2.18 (2H, m)、3.29 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$)、3.89 (2H, dq, $J=9.1, 2.4\text{ Hz}$)、5.39 (1H, t, $J=6.5\text{ Hz}$)、7.18–7.31 (8H, m)

FABMS (M/Z): 458 ($M+H$)⁺

(e) 上記 (d) で得た化合物より、実施例 92 (c) と同様の方法に従い標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05–1.17 (3H, m)、1.34–1.41 (2H, m)、1.43–1.48 (4H, m)、1.70–1.73 (1H, m)、1.84–1.86 (4H, m)、2.19–2.25 (4H, m)、2.49 (4H, t, $J=4.8\text{ Hz}$)、3.17 (4H, t, $J=4.8\text{ Hz}$)、3.88 (2H, dq, $J=9.0, 2.5\text{ Hz}$)、4.22–4.23 (1H, m)、4.25 (2H, s)、5.42 (1H, t, $J=6.6\text{ Hz}$)、7.07 (1H, dd, $J=8.5, 2.4\text{ Hz}$)、7.17–7.30 (9H, m)、7.31 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$)

FABMS (M/Z): 677 ($M+H$)⁺

実施例 134 2-ベンジル-6-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン

(a) 文献 J. Med. Chem 39 巻 4583–4591 (1996) 記載の方法により得られた 6-フルオロ-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン (0.99 g) をジメチルスルホキシド (2.5 ml) に溶解し、N-tert-ブトキシカルボニルピペラジン (3.4 g) を加え 120℃ で 1 晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 3) で精製して、6-[4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]-3, 4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン 0.

4.95 g (24.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s)、2.93 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$)、3.28 (4H, m)、3.53 (2H, dt, $J=2.9, 6.6\text{ Hz}$)、3.57 (4H, m)、5.84 (1H, br s)、6.62 (1H, dt, $J=2.5\text{ Hz}$)、6.81 (1H, dd, $J=2.5, 8.5\text{ Hz}$)、7.94 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 332 ($M+H$)⁺

(b) 実施例 125 (b) と同様の方法において、実施例 92 で得られた化合物の代わりに上記 (a) で得られた化合物を用いた以外は同様の方法により、2-ベンジル-6-[4-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]-3,4-ジヒドロ-2*H*-イソキノリン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s)、2.87 (2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$)、3.26 (4H, m)、3.44 (2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$)、3.57 (4H, m)、4.76 (2H, s)、6.58 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$)、6.83 (1H, dd, $J=2.4, 8.7\text{ Hz}$)、7.30 (5H, m)、8.02 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 422 ($M+H$)⁺

(c) 上記 (b) で得られた化合物 (0.10 g) を塩化メチレン (5 ml) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (2 ml) を加え室温で 1 晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮乾固し、精製せず次の反応に使用した。

(d) 上記 (c) で得られた化合物より実施例 92 (c) と同様の方法に従い標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.70–1.50 (6H, m)、2.17 (1H, m)、2.42 (6H, m)、2.87 (2H, m)、3.21 (2H, m)、3.45 (3H, m)、3.69 (2H, m)、4.76 (2H, s)、5.35 (1H, m)、6.55 (1H, m)、6.81 (1H, m)、7.29–7.45 (9H, m)、7.53 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$)、7.76 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$)、8.01 (1H, dd, $J=8.5, 20.9\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 667 ($M+H$)⁺

実施例 135 2-シクロヘキシル-6-[4-[4-[10-オキソ-9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9, 10-ジヒドロ-10λ⁴-チオキサンテン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン

(a) 実施例 133 (d) で得た化合物 (46 mg) を、ジクロロメタン (1 ml) に溶解し、0℃でm-クロロ過安息香酸 (19 mg) を加え、0℃で1時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。無水MgSO₄で乾燥後、減圧下に溶媒を溜去した。残渣を分取用TLC (n-ヘキサン：酢酸エチル=1：4) で精製し、4-[10-オキソ-9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9, 10-ジヒドロ-10λ⁴-チオキサンテン-9-イル]ブチルブロミド (38 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.87-0.95 (2H, m)、1.65-1.72 (2H, m)、2.27-2.32 (2H, m)、3.22 (2H, t, J=6.7 Hz)、3.81 (2H, dq, J=9.0, 2.5 Hz)、6.24 (1H, t, J=6.4 Hz)、7.47-7.52 (2H, m)、7.58-7.62 (4H, m)、8.01-8.05 (2H, m)

FABMS (M/Z) : 474 (M+H)⁺

(b) 上記 (a) で得た化合物より、実施例 92 (c) と同様の方法に従い標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.75-0.82 (2H, m)、1.24-1.30 (2H, m)、1.32-1.40 (2H, m)、1.43-1.48 (3H, m)、1.70-1.73 (1H, m)、1.85 (4H, m)、2.17-2.20 (2H, m)、2.31-2.35 (2H, m)、2.46 (4H, m)、3.14 (4H, m)、3.77-3.85 (2H, m)、4.22-4.25 (1H, m)、4.25 (2H, s)、6.25 (1H, t, J=6.4 Hz)、7.06 (1H, dd, J=8.5, 2.4 Hz)、7.27 (1H, m)、7.30 (1H, d, J=2.4 Hz)、7.51 (2H, dd, J=5.9, 3.3 Hz)、7.59 (4H, dd, J=5.9, 3.3 Hz)、8.03 (2H,

dd, $J = 5.9, 3.3 \text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 693 ($M+H$)⁺

実施例 136 2-シクロヘキシル-6-[4-[4-[10, 10-ジオキソ-9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9, 10-ジヒドロ-10λ⁶-チオキサンテン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1-オン

(a) 実施例 133 (d) で得た化合物 (46 mg) を、ジクロロメタン (1 ml) に溶解し、0℃でm-クロロ過安息香酸 (76 mg) を加え、0℃で30分間、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和NaHCO₃水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。無水MgSO₄で乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残渣を分取用TLC (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:4) で精製して、4-[10, 10-ジオキソ-9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9, 10-ジヒドロ-10λ⁶-チオキサンテン-9-イル]ブチルブロミド (50 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.00-1.08 (2H, m)、1.65-1.72 (2H, m)、2.45-2.49 (2H, m)、3.21 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$)、3.81 (2H, dq, $J = 8.9, 2.3 \text{ Hz}$)、5.41 (1H, t, $J = 6.2 \text{ Hz}$)、7.48 (2H, dd, $J = 7.6, 1.4 \text{ Hz}$)、7.62 (2H, dt, $J = 7.6, 1.4 \text{ Hz}$)、7.67 (2H, dt, $J = 7.6, 1.4 \text{ Hz}$)、8.17 (2H, dd, $J = 7.6, 1.4 \text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 490 ($M+H$)⁺

(b) 上記 (a) で得た化合物より、実施例 92 (c) と同様の方法に従い標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.87-0.94 (2H, m)、1.14-1.30 (2H, m)、1.33-1.40 (2H, m)、1.43-1.50 (3H, m)、1.70-1.73 (1H, m)、1.84-1.85 (4H, m)、2.20 (2H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$)、2.46-2.52 (6H, m)、3.14 (4H, m)、3.76-3.84 (2H, m)、4.21 (1H, m)、4.25 (2H, s)、5.51 (1H, t, $J = 6.5 \text{ Hz}$)、7.06 (1H,

dd, $J=8.3, 2.2$ Hz), 7.26–7.29 (2H, m), 7.49 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 7.58–7.68 (4H, m), 8.13 (2H, dd, $J=7.9, 1.4$ Hz)

TSIMS (M/Z) : 709 ($M+H$)⁺

実施例137 2-ベンジル-7-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジーン-1-イル]-2H-フタラジン-1-オン

(a) 6-ニトロフタライドより、J. Chem. Soc. 1961, 5275. 記載の方法に従い、3-ブロモ-6-ニトロフタライドを合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.48 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.65 (1H, dd, $J=8.5, 1.9$ Hz), 8.77 (1H, d, $J=1.9$ Hz)

TSIMS (M/Z) : 258 ($M+H$)⁺

(b) 上記(a)で得た化合物より、J. Chem. Soc. 1961, 5275. 記載の方法に従い、1, 2-ジヒドロ-7-ニトロ-1-オキソフタラジンを合成した。

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 8.13 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.44 (1H, s), 8.67 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 9.09 (1H, d, $J=2.4$ Hz)

TSIMS (M/Z) : 190 ($M+H$)⁺

(c) 上記(b)で得た化合物とベンジルブロミドより、実施例125(b)と同様の方法に従い、2-ベンジル-7-ニトロ-2H-フタラジン-1-オンを合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 5.43 (2H, s), 7.27–7.36 (3H, m), 7.47–7.49 (2H, m), 7.86 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.26 (1H, s), 8.58 (1H, dd, $J=8.6, 2.3$ Hz), 9.27 (1H, d, $J=2.3$ Hz)

ESIMS (M/Z) : 281 ($M+H$)⁺

(d) 上記(c)で得た化合物を、WO 9 8 5 4 1 3 5 記載と同様の方法で還元して、7-アミノ-2-ベンジル-2H-フタラジン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.30 (2H, br s)、5.38 (2H, s)、7.04 (1H, dd, $J=8.5, 2.5\text{ Hz}$)、7.23-7.33 (3H, m)、7.43-7.45 (2H, m)、7.47 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$)、7.57 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$)、7.99 (1H, s)

TSIMS (M/Z): 252 ($M+H$) $^+$

(e) 上記(d)で得た化合物を、WO 9 8 5 4 1 3 5 記載と同様の方法でピペラジン化して、2-ベンジル-7-ピペラジニル-2H-フタラジン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.03-3.05 (4H, m)、3.37-3.39 (4H, m)、5.39 (2H, s)、7.23-7.34 (4H, m)、7.44-7.46 (2H, m)、7.54 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$)、7.73 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$)、8.02 (1H, s)

ESIMS (M/Z): 320 ($M+H$) $^+$

(f) 上記(e)で得た化合物より、実施例92(c)と同様の方法に従い標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.69-0.77 (2H, m)、1.33-1.43 (2H, m)、2.18 (2H, t, $J=7.7\text{ Hz}$)、2.44-2.48 (6H, m)、3.34 (4H, t, $J=5.0\text{ Hz}$)、3.69 (2H, dq, $J=8.9, 2.4\text{ Hz}$)、5.36-5.38 (3H, m)、7.23-7.32 (4H, m)、7.36-7.40 (2H, m)、7.43-7.47 (4H, m)、7.51-7.57 (3H, m)、7.68 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$)、7.78 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$)、8.01 (1H, s)

TSIMS (M/Z): 666 ($M+H$) $^+$

実施例138 2-ベンジル-7-[4-[4-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-キサンテン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]-2H-フタラジン-1-オン

(a) 実施例 137 (e) で得た化合物より、実施例 96 (b) と同様の方法に従い標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80–0.88 (2H, m)、1.32–1.40 (2H, m)、2.16–2.20 (2H, m)、2.27–2.31 (2H, m)、2.44 (4H, t, $J=4.9\text{ Hz}$)、3.32 (4H, t, $J=4.9\text{ Hz}$)、3.80 (2H, dq, $J=8.9, 2.2\text{ Hz}$)、5.37 (2H, s)、5.49 (1H, t, $J=6.6\text{ Hz}$)、7.08–7.12 (4H, m)、7.22–7.32 (8H, m)、7.41–7.44 (2H, m)、7.52 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$)、7.67 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$)、7.99 (1H, s)

TSIMS (M/Z): 682 ($M+H$) $^+$

実施例 139 2-ベンジル-7-[4-[3-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]プロピル]ピペラジン-1-イル]-2H-フタラジン-1-オン

(a) 実施例 137 (e) で得た化合物より、実施例 93 (b) と同様の方法に従い標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87–0.95 (2H, m)、2.21 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)、2.35–2.37 (4H, m)、2.47–2.51 (2H, m)、3.30–3.33 (4H, m)、3.65–3.74 (2H, m)、5.36–5.39 (3H, m)、7.24–7.32 (4H, m)、7.36–7.48 (6H, m)、7.51 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$)、7.56 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$)、7.66 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$)、7.78 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$)、8.00 (1H, s)

TSIMS (M/Z): 652 ($M+H$) $^+$

実施例 140 2-ベンジル-7-[4-[3-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-キサンテン-9-イル]プロピル]ピペラジン-1-イル]-2H-フタラジン-1-オン

実施例 114 (b) で得られた化合物と、実施例 137 (e) で得られた化合物とより、実施例 92 (c) と同様の方法に従い標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03–1.07 (2H, m)、2.21 (2H, t, $J=7.1\text{ Hz}$)、2.31–2.35 (6H, m)、3.30 (4H, m)、3.81 (2H, dq, $J=9.0, 2.2\text{ Hz}$)、5.37 (2H, s)、5.48 (1H, t, $J=6.5\text{ Hz}$)、7.09–7.13 (4H, m)、7.22–7.33 (8H, m)、7.42–7.44 (2H, m)、7.51 (1H, d, $J=9.1\text{ Hz}$)、7.65 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$)、8.00 (1H, s)
TSIMS (M/Z): 668 ($M+H$)⁺

実施例 141 2-(テトラヒドロピラン-2-イル)メチル-7-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]-2H-フタラジン-1-オン

(a) 実施例 137 (b) で得た化合物と、テトラヒドロ-2H-ピラン-2-メチルブロミドとより、実施例 125 (b) と同様の方法に従い、7-ニトロ-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)メチル-2H-フタラジン-1-オンを合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37–1.67 (4H, m)、1.71–1.74 (1H, m)、1.87–1.91 (1H, m)、3.34 (1H, dt, $J=11.6, 2.2\text{ Hz}$)、3.85–3.92 (1H, m)、3.94–3.98 (1H, m)、4.29–4.31 (2H, m)、7.88 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)、8.28 (1H, s)、8.59 (1H, dd, $J=8.6, 2.3\text{ Hz}$)、9.27 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 290 ($M+H$)⁺

(b) 上記 (a) で得た化合物を、WO 9854135 記載と同様の方法で還元して、7-アミノ-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)メチル-2H-フタラジン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38–1.70 (5H, m)、1.83–

1. 87 (1H, m)、3. 35 (1H, dt, $J=11.6, 2.1$ Hz)、3. 84-3. 90 (1H, m)、3. 95-3. 99 (1H, m)、4. 23-4. 25 (2H, m)、4. 30 (2H, brs)、7. 06 (1H, dd, $J=8.4, 2.4$ Hz)、7. 49 (1H, d, $J=8.4$ Hz)、7. 55 (1H, d, $J=2.4$ Hz)、8. 01 (1H, s)

TSIMS (M/Z) : 260 (M+H)⁺

(c) 上記(b)で得た化合物を、WO9854135記載と同様の方法でピペラジン化して、7-ピペラジニル-2-(テトラヒドロピラン-2-イル)メチル-2H-フタラジン-1-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 38-1. 63 (4H, m)、1. 67-1. 70 (1H, m)、1. 83-1. 87 (1H, m)、3. 04-3. 07 (4H, m)、3. 32-3. 40 (5H, m)、3. 84-3. 91 (1H, m)、3. 95-3. 99 (1H, m)、4. 21-4. 31 (2H, m)、7. 35 (1H, dd, $J=8.9, 2.6$ Hz)、7. 56 (1H, d, $J=8.9$ Hz)、7. 72 (1H, d, $J=2.6$ Hz)、8. 03 (1H, s)

TSIMS (M/Z) : 329 (M+H)⁺

(d) 上記(c)で得た化合物より、実施例92(c)と同様の方法に従い標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0. 72-0. 76 (2H, m)、1. 33-1. 62 (7H, m)、1. 83 (1H, m)、2. 20 (2H, t, $J=7.7$ Hz)、2. 44-2. 48 (6H, m)、3. 32-3. 38 (5H, m)、3. 65-3. 74 (2H, m)、3. 85-3. 88 (1H, m)、3. 94-3. 97 (1H, m)、4. 20-4. 26 (2H, m)、5. 38 (1H, t, $J=6.5$ Hz)、7. 30 (1H, dd, $J=8.9, 2.6$ Hz)、7. 38 (2H, dt, $J=7.5, 1.1$ Hz)、7. 45 (2H, dt, $J=7.5, 1.1$ Hz)、7. 53 (1H, d, $J=8.9$ Hz)、7. 56 (2H, d, $J=7.5$ Hz)、7. 68 (1H, d, $J=2.6$ Hz)、7. 78 (2H, d, $J=7.5$ Hz)、8. 01 (1H, s)

TSIMS (M/Z) : 674 (M+H)⁺

実施例 142 2-(テトラヒドロピラン-2-イル)メチル-7-[4-[4-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-キサンテン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]-2H-フタラジン-1-オン

(a) 実施例 141 (c) で得た化合物より、実施例 96 (b) と同様の方法に従い標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.82-0.86 (2H, m)、1.35-1.61 (7H, m)、1.83 (1H, m)、2.18 (2H, t, $J=7.7$ Hz)、2.28-2.32 (2H, m)、2.44-2.46 (4H, m)、3.31-3.38 (5H, m)、3.77-3.87 (3H, m)、3.94-3.98 (1H, m)、4.22-4.25 (2H, m)、5.48 (1H, t, $J=6.5$ Hz)、7.08-7.12 (4H, m)、7.24-7.32 (5H, m)、7.53 (1H, d, $J=8.8$ Hz)、7.66 (1H, d, $J=2.7$ Hz)、8.01 (1H, s)

TSIMS (M/Z): 690 ($M+H$) $^+$

実施例 143 2-(ピリジン-2-イル)メチル-7-[4-[3-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]プロピル]ピペラジン-1-イル]-2H-フタラジン-1-オン

(a) 実施例 137 (b) で得た化合物と、2-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩とより、実施例 125 (b) と同様の方法に従い、7-ニトロ-2-(ピリジン-2-イル)メチル-2H-フタラジン-1-オンを合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.58 (2H, s)、7.21 (1H, dd, $J=7.6, 4.9, 1.2$ Hz)、7.37 (1H, d, $J=7.6$ Hz)、7.68 (1H, dt, $J=7.6, 1.8$ Hz)、7.90 (1H, d, $J=8.7$ Hz)、8.33 (1H, d, $J=0.5$ Hz)、8.57 (1H, ddd, $J=4.9, 1.8, 0.8$ Hz)、8.61 (1H, dd, $J=8.7, 2.2$ Hz)、9.27 (1H, d, $J=2.2$ Hz)

ESIMS (M/Z): 282 ($M+H$) $^+$

(b) 上記 (a) で得た化合物を、WO 9 8 5 4 1 3 5 記載と同様の方法で還元して、7-アミノ-2-(ピリジン-2-イル)メチル-2H-フタラジン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.32 (2H, brs), 5.54 (2H, s), 7.07 (1H, dd, $J=8.4, 2.4\text{Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J=7.9, 4.9, 1.2\text{Hz}$), 7.25 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.51 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.62 (1H, dt, $J=7.9, 1.8\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 8.58 (1H, ddd, $J=4.9, 1.8, 1.0\text{Hz}$).

TSIMS (M/Z): 253 ($M+H$) $^+$

(c) 上記 (b) で得た化合物を、WO 9 8 5 4 1 3 5 記載と同様の方法でピペラジン化して、7-ピペラジニル-2-(ピリジン-2-イル)メチル-2H-フタラジン-1-オンを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.04-3.06 (4H, m), 3.44-3.46 (4H, m), 5.51 (2H, s), 7.24 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.29-7.33 (1H, m), 7.58 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 7.77 (1H, dt, $J=7.9, 1.8\text{Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.22 (1H, s), 8.46-8.48 (1H, m)

TSIMS (M/Z): 322 ($M+H$) $^+$

(d) 上記 (c) で得た化合物より、実施例 9 3 (b) と同様の方法に従い標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88-0.92 (2H, m), 2.21 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.35 (4H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 2.47-2.51 (2H, m), 3.32 (4H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 3.70 (2H, dq, $J=9.0, 2.5\text{Hz}$), 5.39 (1H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 5.53 (2H, s), 7.16 (1H, ddd, $J=7.7, 4.9, 1.0\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.29 (1H, dd, $J=8.9, 2.6\text{Hz}$), 7.38 (2H, dt, $J=7.5, 1.1\text{Hz}$), 7.

4.6 (2H, dt, $J=7.5, 1.1$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.57 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.61 (2H, dt, $J=7.7, 1.8$ Hz), 7.66 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.78 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 8.05 (1H, s), 8.56 (1H, ddd, $J=4.9, 1.8, 1.0$ Hz)

FABMS (M/Z) : 653 ($M+H$)⁺

実施例144 2-(ピリジン-2-イル)メチル-7-[4-[3-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-キサンテン-9-イル]プロピル]ピペラジン-1-イル]-2H-フタラジン-1-オン

(a) 実施例114(b)で得た化合物と、実施例143(c)で得た化合物とにより、実施例92(b)と同様の方法に従い標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.05-1.07 (2H, m), 2.21 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 2.31-2.35 (6H, m), 3.31 (4H, m), 3.81 (2H, dq, $J=9.0, 2.4$ Hz), 5.50 (1H, t, $J=6.6$ Hz), 5.53 (2H, s), 7.09-7.17 (5H, m), 7.23-7.33 (6H, m), 7.54 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.61 (1H, dt, $J=7.7, 1.8$ Hz), 7.66 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.05 (1H, s), 8.56 (1H, ddd, $J=4.9, 1.8, 1.0$ Hz)

TSIMS (M/Z) : 669 ($M+H$)⁺

実施例145 2-(ピリジン-3-イル)メチル-7-[4-[3-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]プロピル]ピペラジン-1-イル]-2H-フタラジン-1-オン

(a) 実施例137(b)で得た化合物と、3-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩とにより、実施例125(b)と同様の方法に従い、7-ニトロ-2-(ピリジン-3-イル)メチル-2H-フタラジン-1-オンを合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 5.44 (2H, s), 7.28 (1H, dd

d, $J=7.8, 4.9, 0.7\text{ Hz}$)、7.85 (1H, dt, $J=7.8, 2.0\text{ Hz}$)、7.89 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$)、8.28 (1H, d, $J=0.5\text{ Hz}$)、8.56 (1H, dd, $J=4.9, 1.7\text{ Hz}$)、8.60 (1H, dd, $J=8.5, 2.4\text{ Hz}$)、8.76 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$)、9.26 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z) : 283 ($M+H$)⁺

(b) 上記 (a) で得た化合物を、WO 98 541 35 記載と同様の方法で還元して、7-アミノ-2-(ピリジン-3-イル)メチル-2H-フタラジン-1-オンを得た。

¹H-NMR (CD_3OD) δ : 5.39 (2H, s)、7.15 (1H, dd, $J=8.6, 2.4\text{ Hz}$)、7.37 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$)、7.40 (1H, ddd, $J=7.9, 5.0, 0.8\text{ Hz}$)、7.58 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)、7.87 (1H, ddd, $J=7.9, 2.2, 1.6\text{ Hz}$)、8.11 (1H, d, $J=0.7\text{ Hz}$)、8.44 (1H, dd, $J=5.0, 1.6\text{ Hz}$)、8.60 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z) : 253 ($M+H$)⁺

(c) 上記 (b) で得た化合物を、WO 98 541 35 記載と同様の方法でピペラジン化して、7-ピペラジニル-2-(ピリジン-3-イル)メチル-2H-フタラジン-1-オンを得た。

¹H-NMR (CD_3OD) δ : 2.98-3.01 (4H, m)、3.40-3.42 (4H, m)、5.42 (2H, s)、7.40 (1H, dd, $J=8.0, 4.9\text{ Hz}$)、7.55 (1H, dd, $J=9.0, 2.6\text{ Hz}$)、7.62 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$)、7.73 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$)、7.88 (1H, dt, $J=8.0, 1.8\text{ Hz}$)、8.19 (1H, s)、8.45 (1H, dd, $J=4.9, 1.8\text{ Hz}$)、8.61 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z) : 322 ($M+H$)⁺

(d) 上記 (c) で得た化合物より、実施例 93 (b) と同様の方法に従い標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.86–0.92 (2H, m)、2.20 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)、2.35 (4H, t, $J=4.8\text{ Hz}$)、2.47–2.51 (2H, m)、3.32 (4H, t, $J=4.8\text{ Hz}$)、3.69 (2H, dq, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$)、5.37 (3H, m)、7.21–7.30 (2H, m)、7.38 (2H, dt, $J=7.5, 1.1\text{ Hz}$)、7.46 (2H, dt, $J=7.5, 1.1\text{ Hz}$)、7.51–7.57 (3H, m)、7.63 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$)、7.78 (3H, d, $J=7.5\text{ Hz}$)、8.00 (1H, s)、8.50 (1H, dd, $J=4.8, 1.7\text{ Hz}$)、8.72 (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$)

FABMS (M/Z): 653 ($M+H$) $^+$

実施例146 3-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-6-[4-(3,3-ジフェニルプロピル)-ピペラジン-1-イル]-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン

(a) 2-アミノ-5-ニトロ安息香酸 (18.12 g) に無水酢酸 (200 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、飽和 NaHCO_3 水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した。無水 Na_2SO_4 で乾燥後、減圧下に溶媒を溜去した。残渣を濾取 (n -ヘキサン洗浄) して、2-アセトアミド-5-ニトロ安息香酸 (17.17 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.54 (3H, s)、7.71 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$)、8.60 (1H, dd, $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$)、9.04 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$)

ESIMS (M/Z): 224 ($M+H$) $^+$

(b) 上記 (a) で得た化合物と、4-ブロモ-2-メチルアニリンとより、J. Med. Chem. 1990, 33, 161–166. 記載の方法に従い、3-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-2-メチル-6-ニトロ-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.12 (3H, s)、2.25 (3H, s)、7.05 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$)、7.55 (1H, dd, $J=8.3, 2.$

1 Hz)、7.61 (1H, d, $J=2.1$ Hz)、7.81 (1H, d, $J=8.9$ Hz)、8.57 (1H, dd, $J=8.9, 2.7$ Hz)、9.13 (1H, d, $J=2.7$ Hz)

TSIMS (M/Z) : 374 (M+H)⁺

(c) 上記(b)で得た化合物を、WO9854135記載と同様の方法で還元して、6-アミノ-3-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.10 (3H, s)、2.13 (3H, s)、3.96 (2H, brs)、7.03 (1H, d, $J=8.5$ Hz)、7.13 (1H, dd, $J=8.5, 2.8$ Hz)、7.44 (1H, d, $J=2.8$ Hz)、7.50 (1H, dd, $J=8.8, 2.1$ Hz)、7.52 (1H, d, $J=8.8$ Hz)、7.56 (1H, d, $J=2.1$ Hz)

TSIMS (M/Z) : 344 (M+H)⁺

(d) 上記(c)で得た化合物を、WO9854135記載と同様の方法に従いピペラジン化して、3-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-2-メチル-6-ピペラジニル-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.10 (3H, s)、2.14 (3H, s)、3.05-3.07 (4H, m)、3.25-3.28 (4H, m)、7.03 (1H, d, $J=8.3$ Hz)、7.44 (1H, dd, $J=8.9, 3.1$ Hz)、7.50 (1H, dd, $J=8.3, 2.1$ Hz)、7.56 (1H, d, $J=2.1$ Hz)、7.60 (1H, d, $J=8.9$ Hz)、7.61 (1H, d, $J=3.1$ Hz)

TSIMS (M/Z) : 413 (M+H)⁺

(e) 上記(d)で得た化合物より、WO9854135記載と同様の方法に従い標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.09 (3H, s)、2.14 (3H, s)、2.30-2.34 (4H, m)、2.59 (4H, m)、3.32 (4H, m)、4.02 (1H, t, $J=7.4$ Hz)、7.03 (1H, d, $J=8.3$ Hz)、7.15-7.20 (2H, m)、7.25-7.30 (8H, m)、7.42

(1H, dd, $J=8.8, 3.0$ Hz)、7.50 (1H, dd, $J=8.3, 2.1$ Hz)、7.56 (1H, d, $J=2.1$ Hz)、7.58 (1H, d, $J=8.8$ Hz)、7.59 (1H, d, $J=3.0$ Hz)

TSIMS (M/Z) : 607 (M+H)⁺

実施例147 3-ベンジル-6-[4-(3,3-ジフェニルプロピル)ピペラジン-1-イル]-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オン

(a) 実施例146(a)で得た化合物とベンジルアミンとより、J. Med. Chem. 1990, 33, 161-166. 記載の方法に従い、3-ベンジル-2-メチル-6-ニトロ-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.61 (3H, s)、5.42 (2H, s)、7.20-7.22 (2H, m)、7.29-7.38 (3H, m)、7.74 (1H, d, $J=8.9$ Hz)、8.53 (1H, dd, $J=8.9, 2.7$ Hz)、9.18 (1H, d, $J=2.7$ Hz)

TSIMS (M/Z) : 296 (M+H)⁺

(b) 上記(a)で得た化合物を、WO9854135記載と同様の方法で還元して、6-アミノ-3-ベンジル-2-メチル-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.50 (3H, s)、3.95 (2H, br s)、5.38 (2H, s)、7.11 (1H, dd, $J=8.6, 2.8$ Hz)、7.17-7.19 (2H, m)、7.23-7.34 (3H, m)、7.46-7.49 (2H, m)

TSIMS (M/Z) : 266 (M+H)⁺

(c) 上記(b)で得た化合物を、WO9854135記載と同様の方法に従いピペラジン化して、3-ベンジル-2-メチル-6-ピペラジニル-3H-キナゾリン-4-オンを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.52 (3H, s)、3.07-3.10 (4H, m)、3.28-3.30 (4H, m)、5.40 (2H, s)、7.18-7.20 (2H, m)、7.24-7.34 (3H, m)、7.42 (1H,

dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 335 ($M+H$)⁺

(d) 上記(c)で得た化合物より、WO9854135記載と同様の方法に従い標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.34–2.38 (4H, m), 2.51 (3H, s), 2.64 (4H, m), 3.35 (4H, m), 4.02 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 5.39 (2H, s), 7.16–7.19 (4H, m), 7.27–7.33 (11H, m), 7.40 (1H, dd, $J=9.0, 2.9\text{ Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 529 ($M+H$)⁺

実施例148 3-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-6-[4-(3,3-ジフェニルプロピル)ピペラジン-1-イル]-3H-キナゾリン-4-オン

(a) 5-クロロ-2-ニトロ安息香酸より、J. Med. Chem. 1996, 39, 4583–4591. 記載の方法に従い、2-ニトロ-5-ピペラジニル安息香酸を合成した。

¹H-NMR (D₂O) δ : 3.24–3.27 (4H, m), 3.59–3.61 (4H, m), 6.73 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=9.4, 2.9\text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=9.4\text{ Hz}$)

ESIMS (M/Z): 251 ($M+H$)⁺

(b) 上記(a)で得た化合物より、J. Med. Chem. 1996, 39, 4583–4591. 記載の方法に従い、5-[4-tert-ブトキシカルボニル)-ピペラジン-1-イル]-2-ニトロ安息香酸を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.50 (9H, s), 3.45–3.47 (4H, m), 3.61–3.64 (4H, m), 6.86 (1H, dd, $J=9.4, 2.8\text{ Hz}$), 6.95 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=9.4\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z) : 350 (M-H)⁻

(c) 上記(b)で得た化合物(1.05g)をジクロロメタン(24ml)に溶解し、0℃でトリエチルアミン(0.46ml)およびクロロギ酸イソブチル(0.43ml)を加え、0℃で45分間攪拌した。その後、4-ジメチルアミノピリジン(0.04g)、4-ブロモ-2-メチルアニリン(0.61g)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、水、希塩酸、水で順に洗浄した。無水MgSO₄で乾燥後、減圧下に溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して、N-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-5-[(4-tert-ブトキシカルボニル)-ピペラジン-1-イル]-2-ニトロベンズアミド(0.57g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.49 (9H, s)、2.62 (3H, s)、3.46 (4H, m)、3.62 (4H, m)、6.86 (1H, s)、7.12 (1H, s)、7.36-7.39 (2H, m)、7.82 (1H, d, J=8.6 Hz)、8.12 (1H, d, J=9.5 Hz)

ESIMS (M/Z) : 520 (M+H)⁺

(d) 上記(c)で得た化合物(0.52g)を酢酸(20ml)に溶解し、亜鉛(1.23g)を加え、室温で45分間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。クロロホルムで希釈した後、水、飽和NaHCO₃水溶液、および飽和食塩水で洗浄した。無水MgSO₄で乾燥後、減圧下に溶媒を溜去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製して、2-アミノ-N-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-5-[(4-tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]ベンズアミド(0.39g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.48 (9H, s)、2.31 (3H, s)、3.02 (4H, m)、3.62 (4H, m)、6.74 (1H, d, J=8.3 Hz)、7.02 (1H, m)、7.35-7.38 (2H, m)、7.76 (1H, d, J=8.0 Hz)、7.87 (1H, s)

TSIMS (M/Z) : 489 (M+H)⁺

(e) 上記(d)で得た化合物より、J. Med. Chem. 1996, 39,

4583-4591. 記載の方法に従い、3-(4-ブロモ-2-メチルフェニル)-6-[(4-tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]-3H-キナゾリン-4-オンを合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s)、2.17 (3H, s)、3.28-3.31 (4H, m)、3.61-3.63 (4H, m)、7.12 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$)、7.45 (1H, dd, $J=9.0, 2.9\text{ Hz}$)、7.49 (1H, dd, $J=8.3, 2.2\text{ Hz}$)、7.56 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$)、7.68-7.71 (2H, m)、7.80 (1H, s)

TSIMS (M/Z): 499 ($M+H$) $^+$

(f) 上記(e)で得た化合物をジクロロメタンに溶解し、トリフルオロ酢酸を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和 NaHCO_3 水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水 MgSO_4 で乾燥後、減圧下に溶媒を溜去した。得られた化合物と3,3-ジフェニルプロピルブロミドとより、WO9854135記載の方法に従い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.17 (3H, s)、2.30-2.35 (4H, m)、2.59-2.61 (4H, m)、3.34-3.36 (4H, m)、4.03 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)、7.11 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$)、7.16-7.20 (2H, m)、7.25-7.30 (8H, m)、7.43 (1H, dd, $J=9.1, 2.8\text{ Hz}$)、7.49 (1H, dd, $J=8.2, 1.9\text{ Hz}$)、7.55 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$)、7.66-7.68 (2H, m)、7.78 (1H, s)

TSIMS (M/Z): 593 ($M+H$) $^+$

実施例149 2-ベンジル-7-[4-(3,3-ジフェニルプロピル)ピペラジン-1-イル]-2H-フタラジン-1-オン

実施例137(e)で得た化合物と3,3-ジフェニルプロピルブロミドとより、WO9854135記載の方法に従い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.26-2.37 (4H, m)、2.55-2.57 (4H, m)、3.40-3.43 (4H, m)、4.02 (1H, t,

$J = 7.3 \text{ Hz}$)、 5.39 (2H , s)、 $7.16 - 7.20$ (2H , m)、 $7.22 - 7.32$ (12H , m)、 $7.43 - 7.45$ (2H , m)、 7.53 (1H , d, $J = 8.8 \text{ Hz}$)、 7.71 (1H , d, $J = 2.5 \text{ Hz}$)、 8.01 (1H , s)

TSIMS (M/Z) : 515 ($M+H$)⁺

実施例150 N-アリル-N-シクロヘキシル-4-[4-[3-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]プロピル]ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

(a) 実施例80(a)で得た化合物と、実施例93(a)で得た化合物とより、実施例1(b)と同様の方法に従い、4-[4-[3-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]プロピル]ピペラジン-1-イル]安息香酸エチルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : $0.89 - 0.93$ (2H , m)、 1.35 (3H , t, $J = 7.2 \text{ Hz}$)、 2.20 (2H , t, $J = 7.3 \text{ Hz}$)、 2.34 (4H , t, $J = 5.0 \text{ Hz}$)、 $2.46 - 2.50$ (2H , m)、 3.21 (4H , t, $J = 5.0 \text{ Hz}$)、 3.69 (2H , dq, $J = 8.9, 2.4 \text{ Hz}$)、 4.31 (2H , q, $J = 7.2 \text{ Hz}$)、 5.36 (1H , t, $J = 6.6 \text{ Hz}$)、 6.80 (2H , d, $J = 9.2 \text{ Hz}$)、 7.38 (2H , dt, $J = 7.5, 1.2 \text{ Hz}$)、 7.46 (2H , dt, $J = 7.5, 1.2 \text{ Hz}$)、 7.56 (2H , d, $J = 7.5 \text{ Hz}$)、 7.78 (2H , d, $J = 7.5 \text{ Hz}$)、 7.89 (2H , d, $J = 9.2 \text{ Hz}$)

FABMS (M/Z) : 566 ($M+H$)⁺

(b) 上記(a)で得た化合物より、実施例87(c)と同様の方法に従い標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : $0.88 - 0.98$ (2H , m)、 $1.04 - 1.22$ (3H , m)、 $1.48 - 1.60$ (3H , m)、 $1.73 - 1.76$ (4H , m)、 2.21 (2H , t, $J = 7.4 \text{ Hz}$)、 2.36 (4H , t, $J = 4.8 \text{ Hz}$)、 $2.46 - 2.50$ (2H , m)、 3.13 (4H , t, $J = 4.$

8 Hz)、3.64-3.74 (2H, m)、3.96 (3H, m)、5.09 (1H, d, $J=10.2$ Hz)、5.14 (1H, d, $J=17.6$ Hz)、5.37 (1H, t, $J=6.5$ Hz)、5.87 (1H, brs)、6.81 (2H, d, $J=8.8$ Hz)、7.27 (2H, d, $J=8.8$ Hz)、7.38 (2H, dt, $J=7.6, 1.1$ Hz)、7.45 (2H, dt, $J=7.6, 1.1$ Hz)、7.56 (2H, d, $J=7.6$ Hz)、7.78 (2H, d, $J=7.6$ Hz)

TSIMS (M/Z) : 659 (M+H)⁺

実施例151 N-アリル-N-シクロヘキシル-4-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-キサンテン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

(a) 実施例80(a)で得た化合物と、実施例96(a)で得た化合物とより、実施例1(b)と同様の方法に従い、4-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-キサンテン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]安息香酸エチルを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.79-0.87 (2H, m)、1.32-1.40 (2H, m)、1.36 (3H, t, $J=7.1$ Hz)、2.17 (2H, t, $J=7.7$ Hz)、2.27-2.31 (2H, m)、2.42 (4H, t, $J=5.1$ Hz)、3.22 (4H, t, $J=5.1$ Hz)、3.81 (2H, dq, $J=9.0, 2.5$ Hz)、4.32 (2H, q, $J=7.1$ Hz)、5.44 (1H, t, $J=6.6$ Hz)、6.82 (2H, d, $J=9.2$ Hz)、7.08-7.12 (4H, m)、7.24-7.32 (4H, m)、7.90 (2H, d, $J=9.2$ Hz)

FABMS (M/Z) : 596 (M+H)⁺

(b) 上記(a)で得た化合物より実施例87(c)と同様の方法に従い標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.81-0.87 (2H, m)、1.07-1.22 (3H, m)、1.33-1.40 (2H, m)、1.51-1.57

(3H, m)、1.74-1.76 (4H, m)、2.18 (2H, t, J=7.7 Hz)、2.27-2.32 (2H, m)、2.45 (4H, t, J=4.8 Hz)、3.15 (4H, t, J=4.8 Hz)、3.80 (2H, dq, J=9.0, 2.4 Hz)、3.97 (3H, m)、5.09 (1H, dd, J=10.4, 1.4 Hz)、5.12-5.17 (1H, m)、5.47 (1H, t, J=6.6 Hz)、5.88 (1H, brs)、6.84 (2H, d, J=8.8 Hz)、7.08-7.12 (4H, m)、7.24-7.32 (6H, m)

TSIMS (M/Z) : 689 (M+H)⁺

実施例152 N-アリル-2-クロロ-N-シクロヘキシル-4-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

(a) 実施例1(a)と同様の方法において、3-アミノ安息香酸エチルの代わりに4-アミノ-2-クロロ安息香酸エチルを用い、次いで実施例87(b)と同様の方法に従い、2-クロロ-4-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]安息香酸エチルを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.73 (2H, m)、1.31 (2H, m)、1.38 (3H, t, J=7.0 Hz)、2.44 (6H, m)、2.77 (2H, m)、3.23 (4H, m)、3.25 (2H, q, J=7.0 Hz)、5.37 (1H, t, J=6.5 Hz)、6.70 (1H, dd, J=2.3, 9.0 Hz)、6.83 (1H, d, J=2.3 Hz)、7.37 (1H, t, J=7.3 Hz)、7.46 (1H, t, J=7.3 Hz)、7.56 (2H, d, J=7.4 Hz)、7.78 (2H, d, J=7.4 Hz)、7.82 (1H, d, J=9.0 Hz)

TSIMS (M/Z) : 615 (M+H)⁺

(b) 実施例1(c)と同様の方法に従い、上記(a)で得られた化合物を用いて加水分解を行い、2-クロロ-4-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イ

ル]安息香酸を得た。

TSIMS (M/Z) : 586 (M+H)⁺

(c) 実施例 87 (c) と同様の方法において、3-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]安息香酸の代わりに上記 (b) で得られた化合物を用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.65 (2H, m)、1.01 (2H, m)、1.20-2.00 (10H, m)、2.19 (2H, m)、2.45 (6H, m)、3.13 (4H, m)、3.30+4.45 (1H, m)、3.74 (2H, m)、4.05 (2H, m)、5.14 (2H, m)、5.37 (1H, m)、5.80 (1H, m)、6.76 (1H, m)、6.84 (1H, d, J=2.5 Hz)、7.08 (1H, d, J=8.3 Hz)、7.38 (2H, t, J=7.3 Hz)、7.46 (2H, t, J=7.3 Hz)、7.56 (2H, d, J=7.7 Hz)、7.89 (2H, d, J=7.7 Hz)

TSIMS (M/Z) : 707 (M+H)⁺

実施例 153 N-ベンジル-N-シクロヘキシル-4-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

(a) 実施例 1 (b) と同様の方法において、実施例 80 (a) で得られた化合物を用い、3, 3-ジフェニルプロミドの代わりに4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチルプロミドを用いた以外は同様の方法により、4-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]安息香酸エチルを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.73 (2H, m)、1.36 (3H, t, J=7.1 Hz)、2.18 (2H, m)、2.45 (6H, m)、3.25 (4H, m)、3.70 (2H, m)、4.32 (2H, q, J=7.1 Hz)、5.38 (1H, t, J=6.6 Hz)、6.82 (1H, d, J=9.0 Hz)、7.3

7 (2H, m)、7.46 (2H, m)、7.56 (2H, m)、7.78 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$)、7.91 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 580 ($M+H$)⁺

(b) 実施例1 (c)と同様の方法に従い、上記(a)で得られた化合物を用いて加水分解を行い、4-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]安息香酸を得た。

TSIMS (M/Z): 552 ($M+H$)⁺

(c) 実施例1 (d)と同様の方法において、3-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]安息香酸の代わりに上記(b)で得られた化合物を用い、N-メチルベンジルアミンの代わりにN-ベンジルシクロヘキシルアミンを用いた以外は同様の方法により、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.73 (2H, m)、1.28 (12H, m)、2.15 (2H, m)、2.45 (6H, m)、3.16 (4H, m)、3.69 (2H, m)、3.90 (1H, m)、4.64 (2H, brs)、5.39 (1H, m)、6.83 (2H, m)、7.43 (11H, m)、7.58 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$)、7.79 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 723 ($M+H$)⁺

実施例154 N-ベンジル-N-イソプロピル-4-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

実施例153 (c)と同様の方法において、N-ベンジルシクロヘキシルアミンの代わりにN-ベンジルイソプロピルアミンを用いた以外は同様の方法により、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.74 (2H, m)、1.14 (6H, d, $J=6.6\text{ Hz}$)、1.40 (2H, m)、2.17 (2H, m)、2.42 (6H, m)、3.16 (4H, m)、3.69 (2H, m)、4.35 (1H, m)、4.62 (2H, brs)、5.38 (1H, m)、6.84 (2H, d, $J=8.5$)

Hz)、7.38 (1H, m)、7.56 (2H, d, $J=7.5$ Hz)、7.79 (2H, d, $J=7.5$ Hz)

TSIMS (M/Z): 683 ($M+H$)⁺

実施例155 N-アリル-N-シクロヘキシル-2-メチル-3-[4-[3-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-キサンテン-9-イル]プロピル]ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

(a) 実施例53(a)で得た化合物と、実施例114(b)で得た化合物とより、実施例1(b)と同様の方法に従い、2-メチル-3-[4-[3-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-キサンテン-9-イル]プロピル]ピペラジン-1-イル]安息香酸エチルを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.01-1.09 (2H, m)、1.37 (3H, t, $J=7.2$ Hz)、2.21-2.25 (2H, m)、2.31-2.35 (6H, m)、2.42 (3H, s)、2.79 (4H, t, $J=4.7$ Hz)、3.81 (2H, dq, $J=8.9, 2.3$ Hz)、4.33 (2H, q, $J=7.2$ Hz)、5.45 (1H, t, $J=6.6$ Hz)、7.08-7.19 (6H, m)、7.25-7.33 (4H, m)、7.49 (1H, dd, $J=7.5, 1.4$ Hz)

FABMS (M/Z): 596 ($M+H$)⁺

(b) 上記(a)で得た化合物より、実施例87(c)と同様の方法に従い標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.98-1.06 (4H, m)、1.44-1.53 (5H, m)、1.60-1.68 (3H, m)、1.82-1.83 (2H, m)、2.17+2.20 (3H, s)、2.21-2.25 (2H, m)、2.30-2.34 (4H, m)、2.74-2.85 (4H, m)、3.56-3.74 (1H, m)、3.81 (2H, dq, $J=9.0, 2.5$ Hz)、3.97+4.14 (1H, dd, $J=16.1, 5.7$ Hz)、3.24+4.45 (1H, tt, $J=11.8, 3.5$ Hz)、4.96+5.13 (1H, dd, $J=10.3, 1.3$ Hz)、4.85+5.24 (1H, dd, $J=17.$

6, 1.4 Hz)、5.46 (1H, t, $J=6.6$ Hz)、5.61+5.98 (1H, m)、6.82 (1H, d, $J=7.6$ Hz)、6.96 (1H, t, $J=8.2$ Hz)、7.08–7.15 (4H, m)、7.25–7.31 (5H, m)

TSIMS (M/Z): 689 ($M+H$)⁺

実施例156 N-アリル-N-シクロヘキシル-4-[4-[5-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ペンチル]ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

(a) 実施例80(a)で得た化合物と、実施例94(a)で得た化合物とより、実施例1(b)と同様の方法に従い、4-[4-[5-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ペンチル]ピペラジン-1-イル]安息香酸エチルを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.71–0.78 (2H, m)、1.14–1.21 (2H, m)、1.36 (3H, t, $J=7.1$ Hz)、1.30–1.38 (2H, m)、2.20 (2H, t, $J=7.7$ Hz)、2.39–2.44 (2H, m)、2.47 (4H, t, $J=5.0$ Hz)、3.26 (4H, t, $J=5.0$ Hz)、3.69 (2H, dq, $J=9.0, 2.4$ Hz)、4.32 (2H, q, $J=7.1$ Hz)、5.39 (1H, t, $J=6.4$ Hz)、6.83 (2H, d, $J=9.0$ Hz)、7.37 (2H, dt, $J=7.5, 1.2$ Hz)、7.45 (2H, dt, $J=7.5, 1.2$ Hz)、7.56 (2H, d, $J=7.5$ Hz)、7.77 (2H, d, $J=7.5$ Hz)、7.91 (2H, d, $J=9.0$ Hz)

TSIMS (M/Z): 594 ($M+H$)⁺

(b) 上記(a)で得た化合物より、実施例87(c)と同様の方法に従い標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.74 (2H, m)、1.07–1.26 (5H, m)、1.34 (2H, m)、1.52–1.58 (3H, m)、1.74–1.77 (4H, m)、2.21 (2H, m)、2.40–2.44 (2H,

m)、2.49 (4H, m)、3.19 (4H, m)、3.65–3.75 (2H, m)、3.97 (3H, m)、5.08–5.17 (2H, m)、5.38 (1H, m)、5.88 (1H, brs)、6.85 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$)、7.27–7.30 (2H, m)、7.37 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)、7.45 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)、7.56 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$)、7.77 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 687 ($M+H$)⁺

実施例157 N-アリル-N-シクロヘキシル-4-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンズアミド

(a) 実施例80(a)と同様の方法において、4-フルオロ安息香酸エチルの代わりに4-フルオロ-2-トリフルオロメチル安息香酸エチルを用いた以外は同様の方法により、4-(ピペラジン-1-イル)-2-トリフルオロメチル安息香酸エチルを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.37 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$)、2.62 (1H, s)、3.03 (4H, m)、3.30 (4H, m)、4.35 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$)、6.96 (1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{ Hz}$)、7.19 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$)、7.83 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$)

EIMS (M/Z): 302 (M^+)

(b) 実施例1(b)と同様の方法において、上記(a)で得られた化合物を用い、3,3-ジフェニルプロミドの代わりに4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチルプロミドを用いた以外は同様の方法により、4-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチル安息香酸エチルを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.74 (2H, m)、1.36 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$)、1.52 (2H, m)、2.18 (2H, m)、2.46 (6H, m)、3.24 (4H, m)、3.70 (2H, m)、4.33 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$)

1 Hz)、5.37 (1H, m)、6.92 (1H, dd, $J=2.4, 8.5$ Hz)、7.15 (1H, d, $J=2.4$ Hz)、7.38 (2H, m)、7.46 (2H, m)、7.56 (2H, d, $J=7.2$ Hz)、7.79 (3H, m)
TSIMS (M/Z): 648 ($M+H$)⁺

(c) 実施例 1 (c) と同様の方法に従い、上記 (b) で得られた化合物の加水分解を行い、4-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチル安息香酸を得た。

FABMS (M/Z): 620 ($M+H$)⁺

(d) 実施例 87 (c) と同様の方法に従い、3-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]安息香酸の代わりに上記 (c) で得られた化合物を用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.75 (2H, m)、1.20-1.80 (12H, m)、2.19 (2H, m)、2.45 (6H, m)、3.20 (4H, m)、3.73 (2H, m)、4.05 (2H, m)、4.36 (1H, m)、4.90~5.27 (2H, m)、5.38 (1H, m)、5.61~6.00 (1H, m)、6.98 (1H, m)、7.09 (2H, dd, $J=2.1, 11.5$ Hz)、7.40 (2H, m)、7.46 (2H, m)、7.50 (2H, d, $J=7.4$ Hz)、7.89 (2H, d, $J=7.4$ Hz)

TSIMS (M/Z): 741 ($M+H$)⁺

実施例 158 N-アリル-N-シクロヘキシル-2-フルオロ-4-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]-2-トリフルオロメチルベンズアミド

(a) 4-フルオロ-2-トリフルオロメチル安息香酸エチルの代わりに2, 4-ジフルオロ安息香酸エチルを用いて実施例 157 (a) と同様の反応を行い、得られた2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)安息香酸エチルを用いて、実施例 157 (b) と同様の反応を行い、2-フルオロ-4-[4-[4-[9-(2, 2,

2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]安息香酸エチルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.72 (2H, m)、1.36 (3H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$)、2.17 (2H, m)、2.46 (6H, m)、3.20 (1H, m)、3.25 (4H, m)、3.49 (1H, m)、3.72 (2H, m)、4.36 (2H, q, $J = 7.1 \text{ Hz}$)、5.38 (1H, m)、6.55 (2H, m)、7.38 (2H, m)、7.46 (2H, m)、7.56 (2H, d, $J = 7.4 \text{ Hz}$)、7.62 (2H, d, $J = 7.4 \text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 598 ($M+H$) $^+$

(b) 実施例 1 (c) と同様の方法に従い、上記 (a) で得られた化合物の加水分解を行い、2-フルオロ-4-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]-2-安息香酸を得た。

TSIMS (M/Z): 570 ($M+H$) $^+$

(c) 3-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]安息香酸の代わりに上記 (b) で得られた化合物を用いて実施例 87 (c) と同様の反応を行い標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.70-2.00 (14H, m)、2.18 (2H, m)、2.43 (4H, m)、2.48 (2H, m)、3.14 (4H, m)、3.45+4.40 (1H, m)、3.69 (2H, m)、3.80-4.10 (2H, m)、5.12 (2H, m)、5.40 (1H, m)、5.89 (1H, m)、6.57 (2H, m)、7.18 (1H, m)、7.41 (4H, m)、7.56 (2H, d, $J = 7.5 \text{ Hz}$)、7.78 (2H, d, $J = 7.5 \text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 691 ($M+H$) $^+$

実施例 159 N-ベンジル-N-(2-テトラヒドロフルフリル)-4-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

N-ベンジルシクロヘキシルアミンの代わりにN-(2-テトラヒドロフルフリル)ベンジルアミンを用いて実施例153(c)と同様の反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (2H, m)、1.36 (6H, m)、1.84 (2H, m)、2.15 (2H, m)、2.45 (4H, m)、2.69 (2H, m)、3.15 (4H, m)、3.67~4.30 (5H, m)、4.83 (2H, brs)、5.40 (1H, brs)、6.65~7.46 (13H, m)、7.56 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$)、7.78 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 725 ($M+H$) $^+$

実施例160 N-シクロヘキシル-N-(ピリジン-2-イル)メチル-4-[4-[4-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

(a) N-ベンジルシクロヘキシルアミンの代わりにN-(2-ピリジルメチル)シクロヘキシルアミンを用いて実施例153(c)と同様の反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.72~1.79 (14H, m)、2.18 (2H, m)、2.45 (6H, m)、3.17 (4H, m)、3.68 (2H, m)、3.84 (1H, m)、4.77 (2H, brs)、5.37 (1H, t, $J=6.3\text{ Hz}$)、6.84 (2H, brs)、7.12 (1H, dd, $J=5.0, 7.1\text{ Hz}$)、7.35 (5H, m)、7.44 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)、7.54 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$)、7.60 (1H, m)、7.76 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$)、8.48 (1H, d, $J=5.0\text{ Hz}$)、

TSIMS (M/Z): 724 ($M+H$) $^+$

実施例161 N-シクロヘキシル-N-(2-フルフリル)-4-[4-[4-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

N-ベンジルシクロヘキシルアミンの代わりにN-(2-フルフリル)シクロヘキシルアミンを用いて実施例153(c)と同様の反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.72 (2H, m)、0.88 (2H, m)、1.02~1.90 (10H, m)、2.17 (2H, m)、2.45 (6H, m)、3.16 (4H, m)、3.68 (2H, m)、3.80 (1H, m)、4.53 (2H, br s)、5.38 (1H, t, $J=6.1\text{ Hz}$)、6.20~6.28 (2H, m)、6.82 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$)、7.31 (3H, m)、7.36 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)、7.44 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)、7.54 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$)、7.75 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$)、

TSIMS (M/Z): 713 ($M+H$) $^+$

実施例162 N-シクロヘキシル-N-(2-チエニル)メチル-4-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジーン-1-イル]ベンズアミド

(a) N-ベンジルシクロヘキシルアミンの代わりにN-[(2-チエニル)メチル]シクロヘキシルアミンを用いて実施例153(c)と同様の反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.72~1.73 (14H, m)、2.17 (2H, m)、2.45 (6H, m)、3.16 (4H, m)、3.69 (2H, m)、3.80 (1H, m)、4.73 (2H, s)、5.36 (1H, m)、6.83 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)、6.89 (1H, dd, $J=3.4, 5.1\text{ Hz}$)、6.94 (1H, m)、7.15 (2H, d, $J=5.1\text{ Hz}$)、7.31 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$)、7.36 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$)、7.44 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$)、7.54 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$)、7.76 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$)、

TSIMS (M/Z): 729 ($M+H$) $^+$

実施例163 N-アリル-N-シクロヘキシル-5-[4-[3-[9-(2,

2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル] プロピル] ピペラジニル]-2-メチルベンズアミド

(a) 2-メチル-5-ピペラジニル安息香酸エチル 1.8 g (9.1 mmol) を無水DMF 20 ml に溶解し、炭酸カリウム 1.7 g、3-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル] プロピルブロミド 2.5 g (6.1 mmol) を加えて 75℃ で 7 時間攪拌した。反応液を室温に戻して、酢酸エチルで希釈し、水で 2 回洗浄した後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（展開系、*n*-ヘキサン：酢酸エチル=2：1）にて精製して、淡黄色泡状物質として 5-[4-[3-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル] プロピル] ピペラジニル]-2-メチル安息香酸エチル 2.1 g (収率 59%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.87-0.95 (2H, m)、1.37 (3H, t, J=7.1 Hz)、2.21 (2H, t, J=7.6 Hz)、2.36 (4H, t, J=4.9 Hz)、2.45-2.50 (5H, m)、3.07 (4H, t, J=4.9 Hz)、3.65-3.74 (2H, m)、4.33 (2H, q, J=7.1 Hz)、5.38 (1H, t, J=6.6 Hz)、6.91 (1H, dd, J=2.8, 8.4 Hz)、7.08 (1H, d, J=8.4 Hz)、7.35-7.41 (3H, m)、7.43-7.48 (2H, m)、7.56 (2H, d, J=7.6 Hz)、7.78 (2H, d, J=7.6 Hz)

TSIMS (M/Z) : 580 (M+H)⁺

(b) 上記 (a) で得られた化合物 1.8 g (3.1 mmol) をメタノール 10 ml、THF 10 ml に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 10 ml を加えて 70℃ で 5 時間攪拌した。反応液を約 10 ml になるまで濃縮し、塩化メチレンで希釈し水を加え、1 N 塩酸水溶液を加えて酸性とした後、塩化メチレンで 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、桃色泡状物質として 5-[4-[3-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル] プロピル] ピペラジニル]-2-メチル安息香酸 1.7 g (収率 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29–1.36 (2H, m)、2.41–2.49 (5H, m)、2.66 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$)、2.87 (4H, brs)、3.34 (4H, brs)、3.63–3.73 (2H, m)、5.46 (1H, t, $J=6.6\text{ Hz}$)、6.89 (1H, dd, $J=2.7, 8.3\text{ Hz}$)、7.09 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$)、7.32–7.37 (2H, m)、7.40–7.46 (3H, m)、7.56 (2H, d, $J=7.6\text{ Hz}$)、7.76 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 552 ($M+H$) $^+$

(c) 上記(b)で得られた化合物1.9g (3.1mmol)を塩化メチレン20mlに溶解し、BOP試薬1.6g、ジイソプロピルエチルアミン1.6mlを加えて室温で1時間攪拌した後、アリルシクロヘキシルアミン0.54mlを加え室温で一晩攪拌した。アリルシクロヘキシルアミン0.14mlをさらに加え、45℃で4時間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、水で洗浄した後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(展開系、塩化メチレン:メタノール=50:1)にて精製して、淡橙色泡状物質として標記化合物1.1g(収率51%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.88–1.88 (12H, m)、1.89, 1.92 (3H, s)、2.37–4.17 (17H, m)、4.83–5.11 (2H, m)、5.41 (1H, t, $J=6.6\text{ Hz}$)、5.53–5.78 (1H, m)、6.54–6.61 (2H, m)、7.04, 7.09 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$)、7.42 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$)、7.50 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$)、7.57 (2H, dd, $J=4.1, 7.4\text{ Hz}$)、7.81 (2H, dd, $J=4.1, 7.4\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 673 ($M+H$) $^+$

実施例164 N-アリル-N-シクロヘキシル-3-[4-[3-[9-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]プロピル]ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

(a) 3,3-ジフェニルプロピルブロミドの代わりに実施例93(a)で得られ

た化合物を用いて実施例 1 (b) と同様の反応を行い、3-[4-[3-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]プロピル]ピペラジン-1-イル]安息香酸エチルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)、2.19-2.49 (7H, m)、3.11-3.18 (6H, m)、3.68 (2H, m)、3.84 (1H, t, $J=6.1\text{ Hz}$)、4.11 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$)、5.36 (1H, t, $J=6.1\text{ Hz}$)、7.01 (1H, m)、7.26-7.56 (9H, m)、7.70-7.78 (2H, m)

TSIMS (M/Z): 566 ($M+H$) $^+$

(b) 実施例 1 (c) と同様の方法に従い上記 (a) で得られた化合物の加水分解を行い、3-[4-[3-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]プロピル]ピペラジン-1-イル]安息香酸を得た。

FABMS (M/Z): 537 ($M+H$) $^+$

(c) 実施例 1 (d) と同様の方法において、3-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]安息香酸の代わりに上記 (b) で得られた化合物を用い、N-ベンジルメチルアミンの代わりにN-アリルシクロヘキシルアミンを用いた以外は同様の方法により標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02-1.81 (14H, m)、2.10 (2H, m)、2.33 (2H, m)、2.49 (4H, m)、3.12 (4H, m)、3.52-3.78 (4H, m)、4.28 (1H, m)、5.10-5.50 (3H, m)、5.92 (1H, m)、6.76 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$)、6.86 (2H, m)、7.22 (1H, m)、7.30 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$)、7.35 (2H, t, $J=6.9\text{ Hz}$)、7.50 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$)、7.74 (2H, m)

FABMS (M/Z): 659 ($M+H$) $^+$

実施例 165 N-シクロヘキシル-3-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-(ピリジン-2-イル)メチル-2-メチルベンズアミド

N-イソプロピルシクロヘキシルアミンの代わりに、N-(2-ピリジルメチル)シクロヘキシルアミンを用いて実施例53(d)と同様の反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95-1.49 (10H, m)、2.20-2.38 (7H, m)、2.58 (4H, m)、2.93 (4H, m)、3.36 + 4.58 (1H, m)、4.02 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)、4.42 + 4.94 (2H, m)、6.87-7.65 (16H, m)、8.40 + 8.51 (1H, m)

TSIMS (M/Z): 587 ($M+H$) $^+$

実施例166 N-アリル-4-[4-[4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-ブチル]ピペラジン-1-イル]-N-シクロヘキシルベンズアミド

(a) 実施例1(b)と同様の方法において、3,3-ジフェニルプロピルブロミドの代わりに4,4-ビス(4-フルオロフェニル)ブチルブロミドを用い、3-ピペラジン-1-イル-安息香酸エチルの代わりに実施例80(a)で得られた化合物を用いた以外は同様の方法により、4-[4-[4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-ブチル]ピペラジン-1-イル]安息香酸エチルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$)、1.48 (2H, m)、2.02 (2H, m)、2.38 (2H, m)、2.50 (4H, m)、3.29 (4H, m)、3.88 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$)、4.32 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$)、6.83 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$)、6.96 (4H, m)、7.15 (4H, m)、7.90 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 479 ($M+H$) $^+$

(b) 実施例1(c)と同様の方法に従い、上記(a)で得られた化合物の加水分解を行い、4-[4-[4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-ブチル]ピペラジン-1-イル]安息香酸を得た。

TSIMS (M/Z): 451 ($M+H$) $^+$

(c) 実施例1(d)と同様の方法において、3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]安息香酸の代わりに上記(b)で得られた化合

物を用い、N-ベンジルメチルアミンの代わりにN-アリルシクロヘキシルアミンを用いた以外は同様の方法により、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.07–1.74 (10H, m)、2.05 (4H, m)、2.41 (2H, m)、2.53 (4H, m)、3.22 (4H, m)、3.40 (1H, m)、3.89 (3H, m)、5.11 (2H, m)、5.88 (1H, m)、6.85–7.28 (12H, m)

TSIMS (M/Z): 572 ($M+H$)⁺

実施例167 N-アリル-N-シクロヘキシル-4-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-チオキサンテン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

(a) 実施例80(a)で得た化合物と、実施例133(d)で得た化合物とより、実施例1(b)と同様の方法に従い、4-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-チオキサンテン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]安息香酸エチルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05–1.13 (2H, m)、1.36 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$)、1.34–1.41 (2H, m)、2.18–2.24 (4H, m)、2.46 (4H, t, $J=4.9\text{ Hz}$)、3.24 (4H, t, $J=4.9\text{ Hz}$)、3.88 (2H, dq, $J=9.0, 2.2\text{ Hz}$)、4.32 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$)、5.41 (1H, t, $J=6.6\text{ Hz}$)、6.82 (2H, d, $J=9.1\text{ Hz}$)、7.17–7.29 (8H, m)、7.90 (2H, d, $J=9.1\text{ Hz}$)

TSIMS (M/Z): 612 ($M+H$)⁺

(b) 上記(a)で得た化合物より実施例87(c)と同様の方法に従い標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05–1.20 (5H, m)、1.34–1.41 (2H, m)、1.48–1.60 (3H, m)、1.73–1.76 (4H, m)、2.18–2.24 (4H, m)、2.47 (4H, t, $J=4.9\text{ Hz}$)、3.17 (4H, t, $J=5.4\text{ Hz}$)、3.88 (2H, dq, $J=$

9. 0, 2. 2 Hz)、3. 96 (3H, m)、5. 09 (1H, dd, $J=10.4$, 1. 4 Hz)、5. 12-5. 17 (1H, m)、5. 44 (1H, t, $J=6.6$ Hz)、5. 88 (1H, brs)、6. 84 (2H, d, $J=8.7$ Hz)、7. 17-7. 29 (10H, m)

TSIMS (M/Z) : 705 (M+H)⁺

実施例168 N-シクロヘキシル-3-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-(ピリジン-2-イル)メチルベンズアミド

N-メチルベンジルアミンの代わりにN-(2-ピリジルメチル)シクロヘキシルアミンを用いて実施例1と同様の反応を行い、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0. 87~1. 57 (10H, m)、2. 31 (4H, m)、2. 52 (4H, m)、3. 13 (4H, m)、3. 68 (1H, m)、4. 01 (1H, m)、4. 58~4. 82 (2H, m)、6. 92 (2H, m)、7. 26 (14H, m)、7. 63 (1H, m)、8. 50 (1H, m)

TSIMS (M/Z) : 573 (M+H)⁺

実施例169 N-アリル-3-[4-[3, 3-ビス(4-フルオロフェニル)-1-プロピル]ピペラジン-1-イル]-N-シクロヘキシルベンズアミド

(a) 3, 3-ジフェニルプロピルブロミドの代わりに3, 3-ビス(4-フルオロフェニル)プロピルブロミドを用いて実施例1(b)と同様の反応を行い、3-[4-[3, 3-ビス(4-フルオロフェニル)-1-プロピル]ピペラジン-1-イル]安息香酸エチルを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 39 (3H, t, $J=7.2$ Hz)、2. 27 (4H, m)、2. 58 (4H, m)、3. 27 (4H, m)、4. 02 (1H, t, $J=7.8$ Hz)、4. 38 (2H, q, $J=7.2$ Hz)、6. 98 (4H, m)、7. 18 (4H, m)、7. 31 (1H, m)、7. 56 (3H, m)

TSIMS (M/Z) : 465 (M+H)⁺

(b) 実施例1(c)と同様の方法に従い、上記(a)で得られた化合物の加水分解を行い、3-[4-[3, 3-ビス(4-フルオロフェニル)-1-プロピル]ピペ

ラジン-1-イル]安息香酸を得た。

(c) 実施例 1 (d) と同様の方法において、3-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル) ピペラジン-1-イル]安息香酸の代わりに上記 (b) で得られた化合物を用いて、N-ベンジルメチルアミンの代わりにN-アリルシクロヘキシルアミンを用いた以外は同様の方法により、標記化合物を得た。

TSIMS (M/Z) : 558 (M+H)⁺

実施例 170 N-アリル-N-シクロヘキシル-6-[4-(3, 3-ジフェニル-1-プロピル) ピペラジン-1-イル]フタラミン酸-1-メチルエステル

(a) 3-ニトロ無水フタル酸 (5.0 g) のメタノール (90 ml) 溶液を一晩加熱還流を行い溶媒を減圧留去することにより、標記化合物 3-ニトロフタル酸-2-メチルエステル (5.85 g) を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 3.36 (1H, s)、3.89 (3H, s)、7.75 (1H, t, J=7.7 Hz)、8.34 (2H, m)、

FABMS (M/Z) : 226 (M+H)⁺

(b) 上記 (a) で得られた化合物 (485 mg, 2.15 mmol) の無水ジクロロエタン (10 ml) 溶液に、0℃にてトリエチルアミン (0.328 ml) およびベンジルオキシカルボニルクロライド (368 mg) を順に加え0℃にて5分攪拌した後、N,N-ジメチルアミノピリジン (26.3 mg) を加え室温で一晩攪拌した。反応混合溶液に水、ジクロロメタンを加え、有機層を抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製して、オイル状の 3-ニトロフタル酸-1-ベンジルエステル-2-メチルエステル (207.6 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.84 (3H, s)、5.36 (2H, s)、7.40 (5H, m)、7.68 (1H, dd, J=8.0, 8.0 Hz)、8.35 (2H, d, J=8.0 Hz)。

FABMS (M/Z) : 316 (M+H)⁺

(c) 上記 (b) で得られた化合物 (104 mg, 0.33 mmol) の MeOH

(10 ml) 溶液に室温で微細粉末鉄 (100 mg)、酢酸 (1 ml) を加え 2 時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮後、酢酸エチル、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え攪拌し。不溶物を濾去した後、抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、白色固体の 3-アミノフタル酸-1-ベンジルエステル-2-メチルエステルを (68.3 mg) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.58 (3H, s)、5.30 (2H, s)、6.8–7.40 (8H, m) .

TSIMS (M/Z) : 286 ($M+H$)⁺

(d) 上記 (c) で得られた化合物 (600 mg) に水 (10 ml) を加え、47% 臭化水素酸 (3 ml)、および亜硝酸ナトリウム (160 mg) を加え、0℃で 1 時間攪拌した。その後、反応液を、臭化銅 (I) (332 mg) を水 (3 ml) に溶解し、臭化水素酸 (3 ml) を加え攪拌した溶液を用意し、これに加え、80℃で 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を分取用 TLC (ヘキサン：酢酸エチル=4：1) で精製して、褐色固体の 3-ブロモフタル酸-1-ベンジルエステル-2-メチルエステルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.79 (3H, s)、5.34 (2H, s)、7.33–7.40 (6H, m)、7.76 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$)、8.01 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$) .

EIMS (M/Z) : 348, 350 (M^+) .

(e) 上記 (d) で得られた化合物より、実施例 106 (i) と同様の方法に従い、黄色固体の 3-[4-(3,3-ジフェニルプロピル) ピペラジン-1-イル] フタル酸-1-ベンジルエステル-2-メチルエステルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.20–2.49 (8H, m)、2.98 (4H, brs)、3.71 (3H, s)、4.08 (1H, t, $J=6.3\text{ Hz}$)、7.20–7.42 (18H, m) .

FABMS (M/Z) : 549 ($M+H$)⁺

(f) 上記 (e) で得られた化合物を実施例 1 (c) と同様の方法に従いエステル

加水分解を行い、黄色固体の3-[4-(3,3-ジフェニルプロピル)ピペラジン-1-イル]フタル酸-2-メチルエステルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.17-2.63 (8H, m)、3.10 (4H, brs)、3.74 (3H, s)、4.17 (1H, t, $J=6.3\text{ Hz}$)、7.09-7.37 (11H, m)、7.82 (2H, m)。

TSIMS (M/Z): 459 ($M+H$) $^+$

(g) 実施例1(d)と同様の方法において、上記(f)で得られた化合物を用い、N-メチルベンジルアミンの代わりにN-アリルシクロヘキシルアミンを用いた以外は同様の方法により、黄色固体の標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01-2.34 (14H, m)、2.53 (4H, brs)、3.05 (4H, brs)、3.80 (3H, s)、3.96 (1H, t, $J=5.9\text{ Hz}$)、4.00 (1H, m)、4.88 (1/2H, dd, $J=1.5, 16.1\text{ Hz}$)、5.01 (1/2H, dd, $J=1.5, 10.3\text{ Hz}$)、5.18 (1/2H, dd, $J=1.5, 10.3\text{ Hz}$)、5.27 (1/2H, dd, $J=1.5, 16.1\text{ Hz}$)、5.36 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$)、5.61 (1/2H, m)、5.95 (1/2H, m)、6.90-7.29 (13H, m)。

TSIMS (M/Z): 580 ($M+H$) $^+$

実施例171 N-アリル-N-シクロヘキシル-3-[4-[4-[9-[アリル-(2,2,2-トリフルオロエチルカルバモイル)]-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]ベンズアミド

実施例87で得られた化合物を用いて実施例121と同様の反応を行い、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.60 (2H, m)、1.01~1.27 (10H, m)、2.12 (2H, m)、2.31 (2H, m)、2.43 (4H, m)、2.89 (2H, m)、3.11 (6H, m)、3.50~4.10 (5H, m)、4.30~4.85 (3H, m)、5.14 (2H, m)、5.65~6.02 (1H, m)、6.78 (1H, d, $J=7.1\text{ Hz}$)、6.84 (2H,

m)、7.23 (1H, m)、7.43 (6H, m)、7.79 (2H, d, J = 7.4 Hz)

TSIMS (M/Z) : 713 (M+H)⁺

実施例172 N-アリル-N-シクロヘキシル-3-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]-2-メチルベンズアミド

(a) 実施例1(b)と同様の方法において、3,3-ジフェニルプロピルブロミドの代わりに実施例87(a)で得られた化合物を用い、3-ピペラジン-1-イル-安息香酸エチルの代わりに実施例53(a)で得られた化合物を用いた以外は同様の方法により、3-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]-2-メチル安息香酸エチルを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.38 (3H, t, J=7.1 Hz)、1.58 (3H, s)、2.20 (2H, m)、2.46 (6H, m)、2.85 (4H, m)、3.70 (2H, m)、4.35 (2H, q, J=7.1 Hz)、5.39 (1H, m)、7.17 (3H, m)、7.39 (2H, m)、7.47 (2H, m)、7.57 (2H, d, J=7.0 Hz)、7.78 (2H, d, J=7.0 Hz)

TSIMS (M/Z) : 594 (M+H)⁺

(b) 実施例1(c)と同様の方法に従い上記(a)で得られた化合物の加水分解を行い、3-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]ブチル]ピペラジン-1-イル]-2-メチル安息香酸を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (2H, m)、1.72 (2H, m)、2.58 (5H, m)、3.06 (2H, m)、3.20 (4H, m)、3.50 (4H, m)、3.78 (2H, m)、7.35 (2H, m)、7.48 (2H, dt, J=0.83, 7.4 Hz)、7.56 (2H, m)、7.62 (2H, d, J=7.4 Hz)、7.68 (1H, m)、7.96 (2H, d, J=7.4 Hz)

z)

TSIMS (M/Z) : 566 (M+H)⁺

(c) 実施例1 (d) と同様の方法において、3-[4-(3, 3-ジフェニルー1-プロピル) ピペラジン-1-イル]安息香酸の代わりに上記(b) で得られた化合物を用いて、N-ベンジルメチルアミンの代わりにN-アリルシクロヘキシルアミンを用いた以外は同様の方法により、標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.73~1.96 (12H, m)、2.27 (3H, d)、2.43 (2H, m)、2.53 (4H, m)、2.94 (6H, m)、3.23+4.33 (1H, m)、3.50 (2H, m)、4.05 (2H, m)、4.84~5.35 (2H, m)、5.38 (2H, m)、5.43 (1H, m)、5.80 (1H, m)、6.86 (1H, d, J=7.1 Hz)、6.99 (1H, t, J=8.3 Hz)、7.16 (1H, m)、7.40 (2H, t, J=7.4 Hz)、7.47 (2H, t, J=7.4 Hz)、7.56 (2H, d, J=7.6 Hz)、7.79 (2H, d, J=7.6 Hz)

TSIMS (M/Z) : 687 (M+H)⁺

実施例173 N-アリル-N-シクロヘキシル-2-メチル-3-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-キサンテン-9-イル] ブチル] ピペラジン-1-イル] ベンズアミド

(a) 実施例53 (a) で得た化合物と、実施例96 (a) で得た化合物とより、実施例1 (b) と同様の方法に従い、2-メチル-3-[4-[4-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-キサンテン-9-イル] ブチル] ピペラジン-1-イル] 安息香酸エチルを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.79-0.87 (2H, m)、1.33-1.41 (5H, m)、2.17-2.21 (2H, m)、2.28-2.32 (2H, m)、2.45 (7H, m)、2.82 (4H, t, J=4.6 Hz)、3.81 (2H, dq, J=8.9, 2.2 Hz)、4.34 (2H, q, J=7.1 Hz)、5.44 (1H, t, J=6.6 Hz)、7.09-7.20 (4H, m)、7.25-7.32 (4H, m)、7.50 (1H, dd, J=7.8, 1.

5 Hz)

TSIMS (M/Z) : 610 (M+H)⁺

(b) 上記 (a) で得た化合物より、実施例 87 (c) と同様の方法に従い標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.81-0.90 (2H, m)、0.97-1.44 (5H, m)、1.50 (2H, m)、1.66 (3H, m)、1.83 (2H, m)、2.15+2.20 (3H, s)、2.20 (2H, m)、2.28-2.32 (2H, m)、2.46 (4H, m)、2.79-2.88 (4H, m)、3.58-3.74 (1H, m)、3.81 (2H, dq, J=9.0, 2.4 Hz)、3.98+4.16 (1H, dd, J=15.5, 5.7 Hz)、3.25+4.46 (1H, tt, J=11.9, 3.5 Hz)、4.96+5.14 (1H, dd, J=10.2, 1.2 Hz)、4.85+5.25 (1H, dd, J=17.1, 1.3 Hz)、5.46 (1H, t, J=6.5 Hz)、5.62+5.98 (1H, m)、6.83 (1H, d, J=7.6 Hz)、6.95-7.00 (1H, m)、7.09-7.16 (4H, m)、7.25-7.32 (5H, m)

TSIMS (M/Z) : 703 (M+H)⁺

実施例 174 N-アリル-N-シクロヘキシル-2-メチル-3-[4-[3-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]プロピル]ピペラジーン-1-イル]ベンズアミド

(a) 実施例 53 (a) で得た化合物と、実施例 93 (a) で得た化合物とより、実施例 1 (b) と同様の方法に従い、2-メチル-3-[4-[3-[9-(2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバモイル)-9H-フルオレン-9-イル]プロピル]ピペラジーン-1-イル]安息香酸エチルを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.87-0.95 (2H, m)、1.37 (3H, t, J=7.1 Hz)、2.23 (2H, t, J=7.6 Hz)、2.38 (4H, m)、2.43 (3H, s)、2.47-2.51 (2H, m)、2.80 (4H, t, J=4.6 Hz)、3.70 (2H, dq, J=9.0, 2.5

Hz)、4. 33 (2H, q, $J=7.1$ Hz)、5. 37 (1H, t, $J=6.5$ Hz)、7. 12 (1H, dd, $J=7.8, 1.5$ Hz)、7. 17 (1H, t, $J=7.8$ Hz)、7. 37 (2H, dt, $J=7.5, 1.2$ Hz)、7. 45 (2H, dt, $J=7.5, 1.2$ Hz)、7. 49 (1H, dd, $J=7.8, 1.5$ Hz)、7. 57 (2H, d, $J=7.5$ Hz)、7. 78 (2H, d, $J=7.5$ Hz)

TSIMS (M/Z) : 580 ($M+H$)⁺

(b) 上記 (a) で得た化合物より、実施例 87 (c) と同様の方法に従い標記化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0. 88–0. 92 (2H, m)、0. 96–1. 43 (5H, m)、1. 47–1. 53 (2H, m)、1. 63–1. 68 (3H, m)、1. 82 (2H, m)、2. 13+2. 17 (3H, s)、2. 3–2. 37 (4H, m)、2. 46–2. 50 (2H, m)、2. 76–2. 85 (4H, m)、3. 62 (1H, m)、3. 70 (2H, dq, $J=8.9, 2.3$ Hz)、3. 97+4. 15 (1H, dd, $J=15.4, 5.7$ Hz)、3. 24+4. 45 (1H, tt, $J=11.9, 3.3$ Hz)、4. 96+5. 13 (1H, dd, $J=10.3, 1.3$ Hz)、4. 85+5. 24 (1H, dd, $J=17.2, 1.4$ Hz)、5. 37 (1H, t, $J=6.4$ Hz)、5. 61+5. 98 (1H, m)、6. 82 (1H, d, $J=7.6$ Hz)、6. 96 (1H, t, $J=8.3$ Hz)、7. 12 (1H, q, $J=7.9$ Hz)、7. 37 (2H, dt, $J=7.5, 1.2$ Hz)、7. 45 (2H, dt, $J=7.5, 1.2$ Hz)、7. 57 (2H, d, $J=7.5$ Hz)、7. 78 (2H, d, $J=7.5$ Hz)

TSIMS (M/Z) : 673 ($M+H$)⁺

実施例 175 N-アリル-N-シクロヘキシル-6-[4-(3, 3-ジフェニルプロピル)-ピペラジン-1-イル]-2-フタラミン酸

実施例 170 で得られた化合物を実施例 1 (c) と同様の方法に従いエステル加水分解を行い、黄色固体の標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85–1.98 (11H, m)、2.17 (2H, brs)、2.39 (2H, brs)、2.66 (4H, brs)、3.08 (4H, brs)、4.01 (1H, t, $J=7.1\text{Hz}$)、4.10 (1H, m)、4.45 (1H, m)、4.78 (1H, d, $J=6.7\text{Hz}$)、4.92 (1H, d, $J=9.9\text{Hz}$)、5.13 (1H, d, $J=9.9\text{Hz}$)、5.31 (1H, d, $J=6.7\text{Hz}$)、5.66 (2H, m)、6.10 (2H, m)、7.18–7.31 (12H, m)、7.44 (1H, m)、7.56 (1H, m)。

TSIMS (M/Z): 566 ($M+H$) $^+$

実施例176 N-シクロヘキシル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-(3-ピリジル)メチル-2-メチルベンズアミド

N-イソプロピルシクロヘキシルアミンの代わりに、N-(2-ピリジルメチル)シクロヘキシルアミンを用いて実施例53(d)と同様の反応を行い、標記化合物を得た。

TSIMS (M/Z): 587 ($M+H$) $^+$

実施例177 N-シクロヘキシル-3-[4-(3,3-ジフェニル-1-プロピル)ピペラジン-1-イル]-N-(4-ピリジル)メチル-2-メチルベンズアミド

N-イソプロピルシクロヘキシルアミンの代わりに、N-(4-ピリジルメチル)シクロヘキシルアミンを用いて実施例53(d)と同様の反応を行い、標記化合物を得た。

TSIMS (M/Z): 587 ($M+H$) $^+$

製剤例1:錠剤

実施例8の化合物

2.5g

259

乳糖	12 g
6 % H P C 乳糖	8 g
馬鈴薯デンプン	2 g
ステアリン酸マグネシウム	0.5 g
計	25 g

以上の全量をよく混和して打錠し、錠剤1000個を製造した。

製剤例2：カプセル剤

実施例127の化合物	2.5 g
乳糖	18 g
馬鈴薯デンプン	4 g
ステアリン酸マグネシウム	0.5 g
計	25 g

以上の全量をよく混和し、硬カプセルに充填し、カプセル剤1000カプセルを製造した。

試験例1：トリグリセリド生合成阻害作用

本発明による化合物のトリグリセリド生合成阻害作用を、ヒト肝癌由来細胞株HepG2を用いて検討した。

試験方法は、Nagata等の方法(Biochem. Pharmacol., 40, 843頁, 1990.)およびFurukawa等の方法(J. Biol. Chem., 267, 22630頁, 1992.)を一部改変して行った。即ち、HepG2細胞を、96穴プレート上で10%牛胎仔血清(FCS)、100 units/ml ペニシリンおよび100 μg/ml ストレプトマイシンを含むダルベッコ変法イーグル培地(DMEM)中で培養した。その後、1%ウシ血清アルブミンを含むDMEMに培地交換し、同時に被検物質を最終濃度1 μMになるように添加するか、無添加で培養した。培地交換3時間後に¹⁴C-酢酸を最終濃度1 mMとなるように添加し、さらに4時間培養を行った。細胞を150 mM塩化ナトリウムを含むリン酸緩衝液(pH 7.5)で洗浄した後、n-ブタノールにて細胞内の

脂質を抽出した。抽出後、窒素気流下でこれを蒸発乾固した。蒸発乾固したものを少量のクロロホルムに溶解し、薄層クロマトグラムにて、展開し（展開溶媒 石油エーテル：ジエチルエーテル：酢酸＝90：15：3）、 ^{14}C -トリグリセリド画分を分離した後、液体シンチレーションカウンター（Beckman, LS-6500）を用いて ^{14}C -トリグリセリド生成量を定量した。

トリグリセリド生合成の阻害率（％）は、次の式から算出した。

トリグリセリド生合成の阻害率（％）＝

$$\left\{ 1 - \frac{\text{（薬物共存下での}^{14}\text{C-トリグリセリド生成量）}}{\text{（薬物非共存下での}^{14}\text{C-トリグリセリド生成量）}} \right\} \times 100$$

試験例2：アポリポプロテインB分泌阻害作用

本発明による化合物のアポリポプロテインB分泌阻害作用を、ヒト肝癌由来細胞株HepG2を用いて検討した。

試験方法は、Nagata等の方法（Biochem. Pharmacol., 40, 843頁, 1990.）およびFurukawa等の方法（J. Biol. Chem., 267, 22630頁, 1992.）を一部改変して行った。即ち、HepG2細胞を、96穴プレート上で10％牛胎仔血清（FCS）、100 units/ml ペニシリンおよび100 $\mu\text{g/ml}$ ストレプトマイシンを含むダルベッコ変法イーグル培地（DMEM）中で培養した。その後、1％ウシ血清アルブミンを含むDMEMに培地交換し、同時に被検物質を最終濃度1 μM になるように添加するか無添加で培養した。培地交換3時間後に酢酸を最終濃度1 mMとなるように添加し、さらに4時間培養を行った。このようにして得られた培養上清中に分泌されたアポリポプロテインBの量を、サンドイッチELISA法にて定量した。1次抗体にはGoat anti-human apolipoprotein B polyclonal antibody（CHEMICON）、2次抗体には、Mouse anti-human apolipoprotein B monoclonal antibody peroxidase conjugate（BIOSYS）をそれぞれ用いた。

アポリポプロテインB分泌の阻害率（％）は、次の式から算出した。

アポリポプロテインB分泌の阻害率（％）＝

$$\{1 - (\text{薬物共存下でのアポリポプロテインB分泌量}) / (\text{薬物非共存下でのアポリポプロテインB分泌量})\} \times 100$$

実施例5、99、102、104、および149の化合物について、上記試験例1および2の結果である、アポリポプロテインB分泌の阻害率およびトリグリセリド生合成の阻害率は以下に示される通りであった。

阻害率（％）

実施例化合物	アポリポプロテインB	トリグリセリド
5	92	8
99	≥80	11
102	80	89
104	84	83
149	70	74

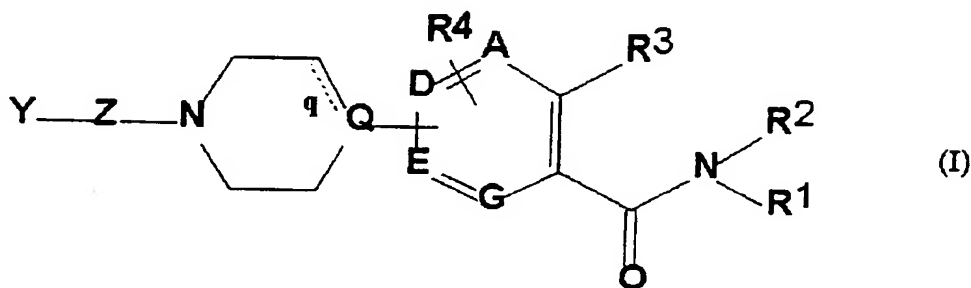
試験例3：急性毒性試験

マウスおよびラットを用いて常法に準じて実施例104の化合物について急性毒性試験を実施した。即ち、ddYマウス（雄）あるいは、wistarラット

（雄）を用いて、実施例104の化合物を200mg/kg経口投与して8日間観察を行った。その結果、何れの場合にも生存し、体重減少など一般状態にも変化は見られなかった。

請 求 の 範 囲

1. 下記的一般式 (I) で表される化合物ならびにその薬理学的に許容し得る塩および溶媒和物：



[式中、

R¹およびR²は、同一または異なって、
 置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、
 置換されてもよい炭素数1-6のアルコキシ基、
 置換されてもよい炭素数3-8のシクロアルキル基、
 置換されてもよいフェニル基、
 置換されてもよい炭素数2-6のアルケニル基、
 置換されてもよい炭素数2-6のアルキニル基、または
 置換されてもよい、2個以下のヘテロ原子を含有する5または6員の飽和または不飽和複素環を表すか、または、

R¹およびR²は、それが結合している窒素原子と一緒に5または6員単環または8-10員縮合環を形成してもよく、この環はさらに1個のヘテロ原子を含有してもよく、また置換されてもよく、

R³およびR⁴は、同一または異なって、
 水素原子、
 置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、
 ハロゲン原子、
 水酸基、
 ニトリル基、

炭素数 2 - 5 のアルコキシカルボニル基、
 炭素数 1 - 6 のアルコキシ基、
 カルボキシ基、
 を表すか、または、

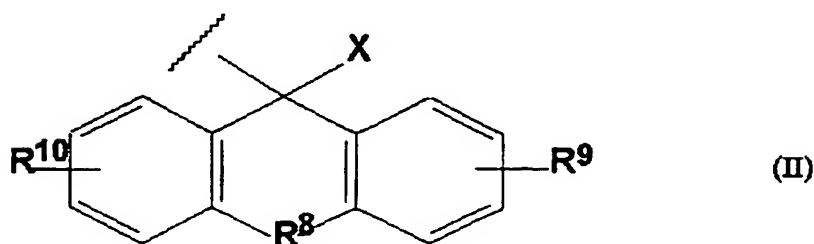
R^2 および R^3 とは互いに結合して、基 $-(CH_2)_m-$ (ここで、 m は 1 または 2 を表す)、 $-N=CH-$ 、 $-CH=N-$ 、または $-(C_{1-6}\text{アルキル})C=N-$ を形成してもよく、

A、D、E、および G は、全て炭素原子を表すか、またはいずれかひとつが窒素原子を表し、他の 3 つは炭素原子を表し、

Q は、窒素原子または炭素原子を表し、

q は、Q が窒素原子である場合は単結合を表し、Q が炭素原子である場合は単結合または二重結合を表し、

Y は、下記の下記の式 (II) で表される基：



(式中、

X は、水素原子、 $-C(=O)N(R^5)R^6$ (ここで、 R^5 および R^6 は、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルキル基、置換されてもよい炭素数 3 - 8 のシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよい炭素数 2 - 6 のアルケニル、または置換されてもよい炭素数 2 - 6 のアルキニル基を表す) を表すか、または、基 $-C(=O)OR^7$ (ここで、 R^7 は、水素原子、置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルキル基を表す) を表し、

R^8 は、存在しないか、または、結合、酸素原子、硫黄原子、 $-SO_2-$ 、 $-SO-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ を表し、

R^9 および R^{10} は、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数 1

－6のアルキル基、炭素数1－6のアルコキシ基、ハロゲン原子、または水酸基を表す)

を表す、

Zは、 $-(CH_2)_n-$ (ここで、nは0－6の整数を表す)、
 $-O-(CH_2)_i-$ または $-C(=O)NH-(CH_2)_i-$ (ここで、iは1－6の整数を表す) を表すが、ただし、

R^2 および R^3 とが互いに結合して基 $-(CH_2)_m-$ (ここで、mは1または2を表す) であり、A、D、E および G が全て炭素原子であり、Q が窒素原子であり、Y が基 (II) (式中、X が水素原子であり、 R^8 は存在しない) であり、Z が $-(CH_2)_n-$ である場合を除く]

2. R^1 が、置換されてもよい炭素数1－6のアルキル基、置換されてもよい炭素数3－8のシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよい炭素数2－6のアルケニル基または置換されてもよい2個以下のヘテロ原子を含有する5または6員の飽和または不飽和複素環を表し、

R^2 および R^3 が、互いに結合して基 $-(CH_2)_m-$ (ここで、mは1または2を表す) を表し、

R^4 が、水素原子またはハロゲン原子を表し、

A、D、E および G が、全て炭素原子を表し、

Q が、窒素原子を表し、

q が、単結合を表し、

Y が、前記式 (II) で表される基であって、式中、

X が、 $-C(=O)N(R^5)R^6$ (ここで、 R^5 および R^6 は、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数1－6のアルキル基、置換されてもよい炭素数3－8のシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよい炭素数2－6のアルケニル、または炭素数2－6のアルキニル基を表す)、または基 $-C(=O)OR^7$ (ここで、 R^7 は、水素原子または置換されてもよい炭素数1－6のアルキル基を表す) を表し、 R^8 が存在しないか、または、結合、酸素原子、硫黄原子、 $-SO_2-$ 、 $-SO-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、または $-CH=C$

H-を表し、 R^9 および R^{10} が、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、炭素数1-6のアルコキシ基、ハロゲン原子、または水酸基を表し、

Zが、 $-(CH_2)_n-$ （ここで、nは0-6の整数を表す）、
 $-O-(CH_2)_i-$ 、または $-C(=O)NH-(CH_2)_i-$ （ここで、iは1-6の整数を表す）である、

請求項1に記載の化合物ならびにその薬理学的に許容し得る塩および溶媒和物。

3. R^1 が、置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、炭素数3-8のシクロアルキル基、フェニル基、炭素数2-6のアルケニル基、または置換されてもよい2個以下のヘテロ原子を含有する5または6員の飽和または不飽和複素環を表し、

R^2 および R^3 が、互いに結合して基 $-(CH_2)_m-$ （ここで、mは1または2を表す）を表し、

R^4 が、水素原子またはハロゲン原子を表し、

A、D、E、およびGが、全て炭素原子を表し、

Qが窒素原子を表し、qが単結合を表し、

Yが前記式(II)で表される基であって、式中、

Xが、 $-C(=O)N(R^5)R^6$ （ここで、 R^5 および R^6 は、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、または炭素数2-6のアルケニルを表す）を表し、 R^8 が、結合、酸素原子、硫黄原子、 $-SO_2-$ 、 $-SO-$ 、または $-CH_2-CH_2-$ を表し、 R^9 および R^{10} が、同一または異なって、水素原子またはハロゲン原子を表し、

Zが、 $-(CH_2)_n-$ （ここで、nは0-6の整数を表す）、
 $-O-(CH_2)_i-$ 、または $-C(=O)NH-(CH_2)_i-$ （ここで、iは1-6の整数を表す）を表し、

QとEとが結合している、

請求項1に記載の化合物ならびにその薬理学的に許容し得る塩および溶媒和物。

4. R^1 および R^2 が、同一または異なって、
置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、
置換されてもよい炭素数1-6のアルコキシ基、
置換されてもよい炭素数3-8のシクロアルキル基、
置換されてもよいフェニル基、
置換されてもよい炭素数2-6のアルケニル基、
炭素数2-6のアルキニル基、
置換されてもよい2個以下のヘテロ原子を含有する5または6員の飽和または不飽和複素環であるか、または、
 R^1 および R^2 は、それが結合している窒素原子と一緒に5または6員単環または8-10員縮合環を形成してもよく、この環はさらに1個のヘテロ原子を含有してもよく、また置換されてもよく、
 R^3 および R^4 が、同一または異なって、
水素原子、
置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、
ハロゲン原子、
水酸基、
ニトリル基、
炭素数2-5のアルコキシカルボニル基、
炭素数1-6のアルコキシ基、
カルボキシ基、
であるか、または、
 R^5 および R^6 が、互いに結合して基 $-N=CH-$ 、 $-CH=N-$ 、または $-(C_{1-6}アルキル)C=N-$ を表し、
A、D、E、およびGが、全て炭素原子を表し、
Qが、窒素原子または炭素原子を表し、
qが、Qが窒素原子である場合は単結合を表し、Qが炭素原子である場合は単結合または二重結合を表し、
Yが前記式(II)で表される基であって、式中、

Xが、水素原子、 $-C(=O)N(R^5)R^6$ （ここで、 R^5 および R^6 は、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、置換されてもよい炭素数3-8のシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよい炭素数2-6のアルケニル基、または炭素数2-6のアルキニル基を表す）、または基 $-C(=O)OR^7$ （ここで、 R^7 は、水素原子、置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基を表す）を表し、 R^8 が存在しないか、または結合、酸素原子、硫黄原子、 $-SO_2-$ 、 $-SO-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ を表し、 R^9 および R^{10} が、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、炭素数1-6のアルコキシ基、ハロゲン原子、または水酸基を表し、

Zが、 $-(CH_2)_n-$ （ここで、 n は0-6の整数を表す）である、
請求項1に記載の化合物ならびにその薬理学的に許容し得る塩および溶媒和物。

5. R^1 および R^2 が、同一または異なって、
置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、
置換されてもよい炭素数1-6のアルコキシ基、
置換されてもよい炭素数3-8のシクロアルキル基、
置換されてもよいフェニル基、
置換されてもよい炭素数2-6のアルケニル基、
炭素数2-6のアルキニル基、
置換されてもよい、2個以下のヘテロ原子を含有する5または6員の飽和または不飽和複素環であるか、または

R^1 および R^2 は、それが結合している窒素原子と一緒に5または6員単環または8-10員縮合環を形成してもよく、この環はさらに1個のヘテロ原子を含有してもよく、また置換されてもよく、

R^3 および R^4 が、同一または異なって、
水素原子、
置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、
ハロゲン原子、

水酸基、

ニトリル基、

炭素数 2 - 5 のアルコキシカルボニル基、

炭素数 1 - 6 のアルコキシ基、または

カルボキシ基を表し、

A、D、E、および G が、全て炭素原子を表し、

Q が、窒素原子または炭素原子を表し、

q が、Q が窒素原子である場合は単結合を表し、Q が炭素原子である場合は単結合または二重結合を表し、

Y が前記式 (II) で表される基であって、式中、

X が、 $-C(=O)N(R^5)R^6$ (ここで、 R^5 および R^6 は、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルキル基、置換されてもよい炭素数 3 - 8 のシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよい炭素数 2 - 6 のアルケニル、または炭素数 2 - 6 のアルキニル基を表す) を表し、 R^8 が、結合、酸素原子、硫黄原子、 $-SO_2-$ 、 $-SO-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ を表し、 R^9 および R^{10} が、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルキル基、炭素数 1 - 6 のアルコキシ基、ハロゲン原子、または水酸基を表し、

Z が、 $-(CH_2)_n-$ (ここで、n は 0 - 6 の整数を表す) である、

請求項 1 に記載の化合物ならびにその薬理学的に許容し得る塩および溶媒和物。

6. R^1 および R^2 が、同一または異なって、

置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルキル基、

置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルコキシ基、

置換されてもよい炭素数 3 - 8 のシクロアルキル基、

置換されてもよいフェニル基、

置換されてもよい炭素数 2 - 6 のアルケニル基、

炭素数 2 - 6 のアルキニル基、

置換されてもよい、2 個以下のヘテロ原子を含有する 5 または 6 員の飽和また

は不飽和複素環であるか、または

R'およびR'は、それが結合している窒素原子と一緒にあって5または6員単環または8-10員縮合環を形成してもよく、この環はさらに1個のヘテロ原子を含有してもよく、また置換されてもよく、

R'およびR'が、同一または異なって、

水素原子、

置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、

ハロゲン原子、

水酸基、

ニトリル基、

炭素数2-5のアルコキシカルボニル基、

炭素数1-6のアルコキシ基、または

カルボキシル基を表し、

A、D、E、およびGが、全て炭素原子を表し、

Qが、窒素原子または炭素原子を表し、

qが、Qが窒素原子である場合は単結合を表し、Qが炭素原子である場合は単結合または二重結合を表し、

Yが前記式(II)で表される基であって、式中、

Xが、水素原子を表し、R⁸が存在せず、R⁹およびR¹⁰が、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、炭素数1-6のアルコキシ基、ハロゲン原子、または水酸基を表し、

Zが、-(CH₂)_n-（ここで、nは0-6の整数を表す）である、

請求項1に記載の化合物ならびにその薬理学的に許容し得る塩および溶媒和物。

7. R'が、置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、

置換されてもよい炭素数3-8のシクロアルキル基、

置換されてもよいフェニル基、

置換されてもよい炭素数2-6のアルケニル基、

炭素数2-6のアルキニル基、または

置換されてもよい、2個以下のヘテロ原子を含有する5または6員の飽和または不飽和複素環を表し、

R^2 および R^3 が、互いに結合して基 $-N=CH-$ 、 $-CH=N-$ 、または $-(C_{1-6}\text{アルキル})C=N-$ を表し、

R^4 が、水素原子、

置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、

ハロゲン原子、

水酸基、

ニトリル基、

炭素数2-5のアルコキシカルボニル基、

炭素数1-6のアルコキシ基、または

カルボキシル基を表し、

A、D、E、およびGが、全て炭素原子を表し、

Qが、窒素原子または炭素原子を表し、

qが、Qが窒素原子である場合は単結合を表し、Qが炭素原子である場合は単結合または二重結合を表し、

Yが前記式(II)で表される基であって、式中、

Xが、水素原子、 $-C(=O)N(R^5)R^6$ （ここで、 R^5 および R^6 は、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、置換されてもよい炭素数3-8のシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよい炭素数2-6のアルケニル、または炭素数2-6のアルキニル基を表す）、または基 $-C(=O)OR^7$ （ここで、 R^7 は、水素原子、または置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基を表す）を表し、 R^8 が存在しないか、または結合、酸素原子、硫黄原子、 $-SO_2-$ 、 $-SO-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ を表し、 R^9 および R^{10} が、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、炭素数1-6のアルコキシ基、ハロゲン原子、または水酸基を表し、

Zが、 $-(CH_2)_n-$ （ここで、nは0-6の整数を表す）である、

請求項1に記載の化合物ならびにその薬理学的に許容し得る塩および溶媒和物。

8. R^1 および R^2 が、同一または異なって、
置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルキル基、
アルコキシ基、
置換されてもよい炭素数 3 - 8 のシクロアルキル基、
置換されてもよいフェニル基、
置換されてもよい炭素数 2 - 6 のアルケニル基、
炭素数 2 - 6 のアルキニル基であるか、または、
 R^1 および R^2 は、それが結合している窒素原子と一緒にあって 5 または 6 員単環
または 8 - 10 員縮合環を形成してもよく、この環はさらに 1 個のヘテロ原子を
含有してもよく、また置換されてもよく、
 R^3 および R^4 が、同一または異なって、
水素原子、
置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルキル基、
ハロゲン原子、
水酸基、
ニトリル基、
炭素数 2 - 5 のアルコキシカルボニル基、
炭素数 1 - 6 のアルコキシ基、または
カルボキシ基であるか、または、
 R^2 および R^3 が、互いに結合して基 $-N=CH-$ 、 $-CH=N-$ 、または
 $-(C_{1-6}\text{アルキル})C=N-$ を表し、
A、D、E、およびGが、全て炭素原子を表し、
Qが、窒素原子または炭素原子を表し、
qが、Qが窒素原子である場合は単結合を表し、Qが炭素原子である場合は単
結合または二重結合を表し、
Yが前記式 (II) で表される基であって、式中、
Xが、水素原子、 $-C(=O)N(R^5)R^6$ (ここで、 R^5 および R^6 は、同一
または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルキル基を表

す)、または基 $-C(=O)OR'$ (ここで、 R' は、水素原子、炭素数 1-6 のアルキル基である) を表し、 R^8 が存在しないか、または結合または酸素原子を表し、 R^9 および R^{10} が、同一または異なって、水素原子またはハロゲン原子を表し、 Z が、 $-(CH_2)_n-$ (ここで、 n は 0-6 の整数を表す) である、
請求項 1 に記載の化合物ならびにその薬理学的に許容し得る塩および溶媒和物。

9. R^1 および R^2 が、同一または異なって、
置換されてもよい炭素数 1-6 のアルキル基、
置換されてもよい炭素数 1-6 のアルコキシ基、
置換されてもよい炭素数 3-8 のシクロアルキル基であるかまた、
置換されてもよい炭素数 2-6 のアルケニル基、
 R^3 および R^4 が、同一または異なって、
水素原子、
置換されてもよい炭素数 1-6 のアルキル基、または
ハロゲン原子であるか、または、
 R^2 および R^3 が、互いに結合して基 $-(CH_2)_m-$ (ここで、 m は 1 または 2 を表す) を表し、
 A 、 D 、 E 、および G が、いずれかひとつが窒素原子を表して他の 3 つは炭素原子を表し、
 Q が、窒素原子を表し、 q が、単結合を表し、
 Y が前記式 (II) で表される基であって、式中、
 X が、水素原子または $-C(=O)N(R^5)R^6$ (ここで、 R^5 および R^6 は、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数 1-6 のアルキル基、置換されてもよい炭素数 3-8 のシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよい炭素数 2-6 のアルケニル、または炭素数 2-6 のアルキニル基を表す) を表し、 R^8 が存在しないか、または結合または酸素原子を表し、
 R^9 および R^{10} が、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数 1-6 のアルキル基、炭素数 1-6 のアルコキシ基、ハロゲン原子、または水酸基を表し、

Zが、 $-(CH_2)_n-$ （ここで、nは0-6の整数を表す）である、
請求項1に記載の化合物ならびにその薬理学的に許容し得る塩および溶媒和物。

10. R¹およびR²が、同一または異なって、
置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、
炭素数1-6のアルコキシ基、
炭素数3-8のシクロアルキル基であるかまた、
炭素数2-6のアルケニル基、

R³およびR⁴が、同一または異なって、
水素原子、

炭素数1-6のアルキル基、または
ハロゲン原子であるか、または、

R⁵およびR⁶が、互いに結合して基 $-(CH_2)_m-$ （ここで、mは1または2
を表す）を表し、

A、D、E、およびGが、いずれかひとつが窒素原子を表して他の3つは炭素
原子を表し、

Qが、窒素原子を表し、qが、単結合を表し、

Yが前記式(II)で表される基であって、式中、

Xが、水素原子または $-C(=O)N(R^5)R^6$ （ここで、R⁵およびR⁶は、
同一または異なって、水素原子または置換されてもよい炭素数1-6のアルキル
基を表す）を表し、R⁷が存在しないか、または結合または酸素原子を表し、R⁸
およびR⁹が、共に水素原子を表し、

Zが、 $-(CH_2)_n-$ （ここで、nは0-6の整数を表す）である、
請求項1に記載の化合物ならびにその薬理学的に許容し得る塩および溶媒和物。

11. 請求項1~10のいずれか1項に記載の化合物またはそれらの薬理学的
に許容し得る塩もしくは溶媒和物の有効量を、薬理学上許容される担体とともに
含んでなる、医薬組成物。

- 1 2. アポリポプロテインB含有リポタンパク質分泌阻害薬である、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。
- 1 3. トリグリセリド生合成阻害薬である、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。
- 1 4. 高脂血症の予防または治療薬である、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。
- 1 5. 動脈硬化性疾患の予防または治療薬である、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。
- 1 6. 膵炎の予防または治療薬である、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。
- 1 7. 請求項 1 ～ 1 0 いずれか一項に記載の化合物またはにそれらの薬理学的に許容し得る塩もしくは溶媒和物の有効量を、ヒトを含む動物に投与することを含んでなる、アポリポプロテインB含有リポタンパク質の分泌を阻害する方法。
- 1 8. 請求項 1 ～ 1 0 いずれか一項に記載の化合物またはにそれらの薬理学的に許容し得る塩もしくは溶媒和物の有効量を、ヒトを含む動物に投与することを含んでなる、トリグリセリド生合成を阻害する方法。
- 1 9. 請求項 1 ～ 1 0 いずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬理学的に許容し得る塩もしくは溶媒和物の有効量を、ヒトを含む動物に投与することを含んでなる、高脂血症疾患の予防または治療法。
- 2 0. 請求項 1 ～ 1 0 いずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬理学的に許容し得る塩もしくは溶媒和物の有効量を、ヒトを含む動物に投与することを含んでなる、動脈硬化性疾患の予防または治療法。
- 2 1. 請求項 1 ～ 1 0 いずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬理学的

に許容し得る塩もしくは溶媒和物の有効量を、ヒトを含む動物に投与することを含んでなる、肺炎の予防または治療法。

22. 請求項1～10いずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬理学的に許容し得る塩もしくは溶媒和物の、アポリポプロテインB含有リポタンパク質分泌阻害薬の製造のための使用。

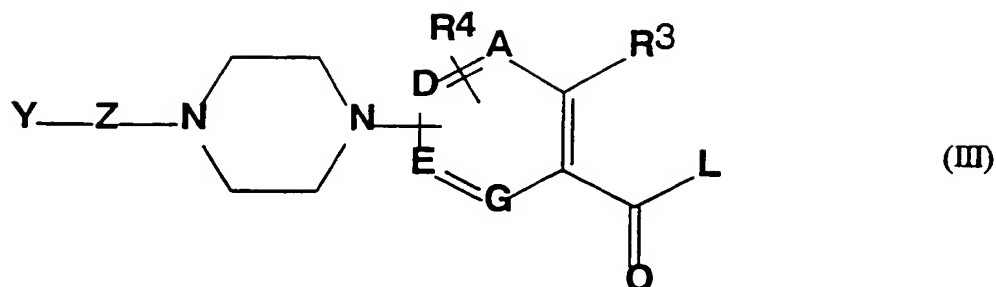
23. 請求項1～10いずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬理学的に許容し得る塩もしくは溶媒和物の、トリグリセリド生合成阻害薬の製造のための使用。

24. 請求項1～10いずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬理学的に許容し得る塩もしくは溶媒和物の、高脂血症予防または治療薬の製造のための使用。

25. 請求項1～10いずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬理学的に許容し得る塩もしくは溶媒和物の、動脈硬化性疾患の予防または治療薬の製造のための使用。

26. 請求項1～10いずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬理学的に許容し得る塩もしくは溶媒和物の、肺炎の予防または治療薬の製造のための使用。

27. 下記の一般式(III)で示される化合物ならびにその薬理学的に許容し得る塩および溶媒和物。



[式中、

R³およびR⁴は、同一または異なって、
水素原子、
置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基、
ハロゲン原子、

水酸基、

ニトリル基、

炭素数2-5のアルコキシカルボニル基、

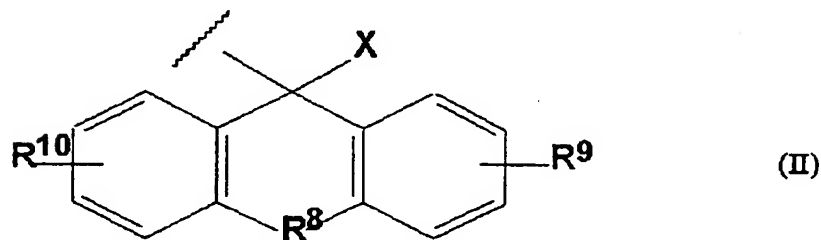
炭素数1-6のアルコキシ基、または

カルボキシ基を表し、

A、D、E、およびGは、全て炭素原子を表すか、またはそのいずれかひとつが窒素原子を表し、他の3つは炭素原子を表し、

Lは、基-O-R¹¹（ここで、R¹¹は水素原子または置換されてもよい炭素数1-6のアルキル基を表す）を表し、

Yは下記の下記の式(II)で表される基：



(式中、

Xは、水素原子、-C(=O)N(R⁵)R⁶（ここで、R⁵およびR⁶は、同一

または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルキル基、置換されてもよい炭素数 3 - 8 のシクロアルキル基、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよい炭素数 2 - 6 のアルケニル、または置換されてもよい炭素数 2 - 6 のアルキニル基を表す)、または、基 $-C(=O)OR'$ (ここで、 R' は、水素原子または置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルキル基を表す) を表し、 R'' は存在しないか、または結合、酸素原子、硫黄原子、 $-SO_2-$ 、 $-SO-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ を表し、 R'' および R''' は、同一または異なって、水素原子、置換されてもよい炭素数 1 - 6 のアルキル基、炭素数 1 - 6 のアルコキシ基、ハロゲン原子、または水酸基を表す) を表し、

Z は、 $-(CH_2)_n-$ (ここで、 n は 0 - 6 の整数を表す)、 $-O-(CH_2)_i-$ 、または $-C(=O)NH-(CH_2)_i-$ (ここで、 i は 1 - 6 の整数を表す) を表す]

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02329

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D209/46, 213/81, 213/82, 217/22, 237/30, 295/14, 307/22, 311/84, 333/20, 335/14, 401/06, 401/12, 405/06, C07D405/12, 405/14, 409/12, A61K31/495, A61K31/496, 31/502, A61P43/00, 3/06, 9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D209/46, 213/81, 213/82, 217/22, 237/30, 295/14, 307/22, 311/84, 333/20, 335/14, 401/06, 401/12, 405/06, C07D405/12, 405/14, 409/12, A61K31/495, A61K31/496, 31/502, A61P43/00, 3/06, 9/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 97/26240, A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY), 24 July, 1997 (24.07.97), & AU, 9718285, A&ZA, 9700328, A& NO, 9803268, A&EP, 904262, A1& CN, 1209803, A&BR, 9707607, A& HU, 9902133, A&US, 5962440, A& CZ, 9802217, A&JP, 2000-502355, A	1-16, 22-27
A	WO, 96/26205, A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY), 29 August, 1996 (29.08.96), & AU, 9647631, A&FI, 9703416, A& NO, 9703821, A&ZA, 9601340, A& CZ, 9702617, A&US, 5739135, A& BR, 1100842, A&SK, 9701135, A& EP, 886637, A1&JP, 11-500442, A& US, 5883099, A&HU, 9801278, A& KR, 98703598, A&NZ, 302055, A& US, 6034098, A	1-16, 22-27

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
14 June, 2000 (14.06.00)

Date of mailing of the international search report
27 June, 2000 (27.06.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/02329

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 17-21
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The subject matter of Claims 17-21 relates to a method for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D209/46, 213/81, 213/82, 217/22, 237/30, 295/14, 307/22, 311/84, 333/20, 335/14, 401/06, 401/12, 405/06, C07D405/12, 405/14, 409/12, A61K31/495, A61K31/496, 31/502, A61P43/00, 3/06, 9/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D209/46, 213/81, 213/82, 217/22, 237/30, 295/14, 307/22, 311/84, 333/20, 335/14, 401/06, 401/12, 405/06, C07D405/12, 405/14, 409/12, A61K31/495, A61K31/496, 31/502, A61P43/00, 3/06, 9/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 97/26240, A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPAN Y), 24. 7月. 1997 (24. 07. 97) & AU, 9718285, A&ZA, 9700328, A&NO, 9803268, A&EP, 904262, A1 & CN, 1209803, A&BR, 9707607, A&HU, 9902133, A&US, 5962440, A& CZ, 9802217, A&JP, 2000-502355, A	1-16, 22-27

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14. 06. 00

国際調査報告の発送日

27.06.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 96/26205, A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPAN Y), 29. 8月. 1996 (29. 08. 96) & AU, 9647631, A&FI, 9703416, A& NO, 9703821, A&ZA, 9601340, A& CZ, 9702617, A&US, 5739135, A& BR, 1100842, A&SK, 9701135, A& EP, 886637, A1&JP, 11-500442, A& US, 5883099, A&HU, 9801278, A& KR, 98703598, A&NZ, 302055, A& US, 6034098, A	1-16, 22-27

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 17-21 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲17-21に記載された発明は人体の治療による処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。